

THESIS. LEIDEN. 1924

VOS...



Gift of
Mr. William Wreden

os. J. Th. A.
1924,

PB

ANAEMIE BIJ INDISCHE SPRUW

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

J. TH. A. VOS

ANAEMIE BIJ INDISCHE SPRUW



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANAEMIE BIJ INDISCHE SPRUW

PROEFSCHRIFT TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD
VAN DOCTOR IN DE GENEESKUNDE AAN DE RIJKS-
UNIVERSITEIT TE LEIDEN, OP GEZAG VAN DEN
RECTOR-MAGNIFICUS MR. H. KRABBE, HOOGLEERAAR
IN DE FACULTEIT DER RECHTSGELEERDHEID, VOOR
DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE TE VERDEDIGEN
OP DONDERDAG 3 JULI 1924, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

JOHAN THEODOOR ANTON VOS

GEBOREN TE LEIDEN



LEIDEN. — S. C. VAN DOESBURGH — 1924

AAN MIJNE OUDERS

Het voltooien van mijne studie aan de Leidsche Hoogeschool biedt mij de gelegenheid U Hoogleeraren, Oud-Hoogleeraren, Lectoren en Privaatdocenten der Medische en Philosophische Faculteiten dank te zeggen voor het van U genoten onderwijs.

Hooggeleerde KOOLEMANS-BEIJNEN, hooggeachte promotor, U ben ik den meesten dank verschuldigd voor Uw bereidwilligheid om als mijn promotor op te treden en voor de raadgevingen, die ik bij het samenstellen van dit proefschrift mocht ontvangen.

Door den zoo aangenamen geest van samenwerking dien Gij toepast, zal de tijd gedurende welken ik Uw assistent was, steeds met genoegen in mijn herinnering blijven.

Het vele nuttige dat ik van U leerde, zal mij steeds dankbaar jegens U blijven stemmen.

U Hoogleeraren en Lectoren van de „Vereeniging Instituut voor Tropische Geneeskunde Rotterdam-Leiden” past het mij zeer zeker eveneens een woord van dank te brengen; U Hooggeleerden FLU en Zeergeleerden KÄYSER wel in het bijzonder voor het voorrecht onder Uwe leiding te hebben mogen werken.

U Hooggeleerden TENDELOO dank ik voor de toestemming, die Gij gaaft tot het verleenen van hulp bij enkele voor dit proefschrift verrichte werkzaamheden.

Hooggeleerde BOEKE, het jaar dat ik bij U werkzaam was, blijft mij dankbaar in het gēheugen.

INHOUD.

HOOFDSTUK I.

	Bladz.
Inleiding	1

HOOFDSTUK II.

Literatuur-overzicht	4
A. Het bloedbeeld	4
B. Het beenmerg	17
C. De steatorrhoe	20
D. Experimenten, genomen ter vaststelling van een verband tusschen stoffen samenhangend met de vetstofwisseling, en anaemie	30
E. Ziektebeelden, waarbij een verband is gedacht tusschen stoffen samenhangend met de vetstofwisseling, en anaemie	32
F. Ziektebeelden die analogiën met de Indische spruw vertoonen . .	34
<i>a.</i> Decompositie tengevolge van voedingsstoornis bij zuigelingen.	
<i>b.</i> Morbus coeliacus.	
G. Biologisch-chemische onderzoekingen ter vaststelling van een verband tusschen stoffen samenhangend met de vetstofwisseling, en anaemie	46
H. Andere onderzoekingen	49
<i>a.</i> De bepaling der osmotische resistentie van de roode bloed- lichaampjes volgens HAMBURGER-BRINKMAN	49
<i>b.</i> Toepassing dier methode in de kliniek	53

HOOFDSTUK III.

A. Sectieverslagen van twee gevallen van Indische spruw	54
B. Vergelijking van de gevonden veranderingen met de door anderen gevonden veranderingen	62
C. Vergelijking van de gevonden veranderingen met de veranderingen gevonden bij de pernicieuse anaemie	71

HOOFDSTUK IV.

	Bladz.
A. Bloedonderzoekingen bij zestien gevallen van Indische spruw . . .	76
B. Vergelijking van de gevonden veranderingen met het normale bloedbeeld	77
C. Vergelijking van de gevonden veranderingen met de door anderen gevonden veranderingen	83
D. Vergelijking van de gevonden veranderingen met de veranderingen gevonden bij de pernicieuse anaemie	86

HOOFDSTUK V.

A. De bepaling der osmotische resistentie van de roode bloedlichaampjes volgens HAMBURGER-BRINKMAN bij zes gevallen van Indische spruw	92
B. Bespreking der curven en vergelijking met de curven opgegeven bij pernicieuse anaemie	97

HOOFDSTUK VI.

Conclusies	100
----------------------	-----

Geraadpleegde Literatuur	103
------------------------------------	-----

HOOFDSTUK I.

Inleiding.

Uit de verschillende namen van het ziektebeeld der Indische spruw, *aphtae tropicae*, *psilosis linguae et intestinorum*, *aphtae orientales*, spruw, chronic tropical diarrhoe, diarrhoea alba, white flux, white purging, hill diarrhoea, Ceylon sore mouth, diarrhée de Cochin-Chine, mogen we wel besluiten dat de meeste op den voorgrond tredende symptomen die van de zijde van het maagdstelsel zijn.

Wat de aetiologie betreft van de ziekte, zijn er verschillende bevorderende factoren gedacht, n.l.: klimaat, dieet, maatschappelijke positie en ras. Oorzaken zijn gezocht in hypothesen over infectie met bacteriën, schimmels en wormen. Anderen zoeken de oorzaak op het gebied der vitaminen of beschouwen de Indische spruw kortweg als een deficiëntie-ziekte.

Een symptoom dat we niet in den naam uitgedrukt vinden, doch dat wel een rol speelt in verband met de theoriën over de aetiologie en de pathogenese, is de verandering in het bloed.

Deze verandering in het bloed wordt gedacht te ontstaan door resorptie van toxische producten van uit het maagdkanaal en wordt meestentijds vergeleken met de verandering in het bloed bij het ziektebeeld van de pernicieuse anaemie (BIERMER).

De twee volgende aanhalingen toonen dit aan:

P. H. BAHR. „There is little evidence for regarding the anemia of sprue as being otherwise than of secondary origin, due probably to the absorption from the intestinal canal of some blood-destroying toxin.

It is probable that the exact degree is dependent, as in other well known anaemias on certain factors, such as the duration and severity of the intestinal symptoms, the amount of toxin absorbed and the individual susceptibility of the patient."

VAN DER SCHEER. „Da die Entstehung chronisch anämischer Zustände, namentlich auch die der progressiven perniziösen Anämie, vielfach mit im Darmkanal vorkommenden pathologischen Zuständen (Magen- und Darmatrophie, Bildung toxischer Substanzen, Helminthen) in Zusammenhang gebracht worden ist, so verdient die Blutuntersuchung bei *Aphtae tropicae* besondere Beachtung."

Bij de BIERMER'sche anaemie zouden deze geresorbeerde toxische producten, wier bestaan verondersteld wordt, door het aanwezige symptoom der indicanurie, aanleiding geven tot een verhoogde haemolyse, zich uitend in de urobilinurie respectieve urobilinogeenurie, met de haemosiderosis van lever, milt, nier en andere organen post mortem gevonden en bovendien tot een prikkeling respectieve vergiftiging van het beenmerg.

Wanneer men nu de theorie van de enterogene intoxicatie van de BIERMER'sche anaemie toepast op het verklaren van de veranderingen in het bloedbeeld bij Indische spruw, dan heeft men daarbij rekening er mee te houden dat hier eveneens het symptoom der indicanurie het bestaan van toxische producten mag doen veronderstellen en dat deze toxische producten eveneens aanleiding geven tot een verhoogde haemolyse, zich uitend in een urobilinurie respectieve urobilinogeenurie met een haemosiderosis van lever, milt, nier en andere organen post mortem; bovendien zouden zij dan het beenmerg moeten prikkelen respectieve vergiftigen.

Door verschillende schrijvers wordt het voorkomen van de symptomen der indicanurie, urobilinurie, urobilinogeenurie en haemosiderosis post mortem met beenmergveranderingen opgegeven bij Indische spruw.

Wel is waar worden de veranderingen in het bloedbeeld meestentijds vergeleken met de veranderingen in het bloedbeeld bij de BIERMER'sche anaemie, doch wij zullen, voor het overdragen der genoemde theorie, hebben na te gaan welke verschillen er bestaan.

Ditzelfde geldt voor de verandering in den inhoud van het maagdarmkanaal en voor de veranderingen in het beenmerg.

Men heeft door experimenten getracht het karakter van deze geresorbeerde toxische producten bij de BIERMER'sche anaemie nader vast te stellen.

Eveneens heeft men bij andere ziektebeelden, waar men analoge toestanden kon veronderstellen, aanknoopingspunten trachten te vinden ter nadere vaststelling van deze toxische producten.

Wij zouden echter kunnen nagaan in hoeverre de genomen experimenten ter verklaring van de pernicieuse anaemie zich meer of minder goed in verband met de Indische spruw laten brengen en of andere experimenten zich beter met de Indische spruw in verband laten brengen dan met de pernicieuse anaemie. Bovendien of wij de aanknoopingspunten, bij de andere ziekten voor pernicieuse anaemie gebruikt, meer of minder goed in verband met de Indische spruw kunnen brengen en of andere aanknoopingspunten zijn te vinden beter voor de Indische spruw te gebruiken dan voor de pernicieuse anaemie.

In het volgende zal de Indische spruw voornamelijk vergeleken worden met de BIERMER'sche anaemie, waartoe het bloedbeeld en vervolgens, zooals onder „Inhoud” is aangegeven, het beenmerg, de steatorrhoe, enz. besproken zullen worden.

HOOFDSTUK II.

Literatuur-overzicht. ¹⁾

A. *Het Bloedbeeld.*

In de groote handboeken over het bloed en de bloedziekten vinden wij in het algemeen hieromtrent zeer weinig aangegeven.

In „*NAEGELI*” (1923) wordt slechts tweemaal het woord spruw genoemd. Eenmaal in verband met darmaandoeningen en anaemie: „Ausserdem sieht man bei den schwersten Darmaffectionen in der Regel gar keine Anämie; eine Ausnahme scheint die Tropen-affektion Spruw zu machen (*ARNETH—SCHILLING*).” Een ander maal, bij de bespreking van de differentieel diagnose van het bloedbeeld van pernicieuse anaemie, wordt spruw genoemd onder: „Anämien mit erhöhtem F. I. aber nur mit Makrocytose. Hierher manche starke Reaktionen z.b. bei Spruw (*SCHILLING*).”

In „*ARNETH*”, wordt eveneens naar *SCHILLING TORGAU* verwezen en wel naar *MENSE’s* Handboek waaruit, „ab Seite 124”, *SCHILLING’s* meening weergegeven wordt.

In „*AD. SCHMIDT en VON NOORDEN*” (1921) wordt in een vrij uitvoerige bespreking van spruw, die gerangschikt is onder „functionelle Störungen der Darmverdauung” van het bloedbeeld aangegeven: „Das Blutbild trägt wie *V. SCHILLING* aus den freilich noch unzulänglichen bisherigen Veröffentlichungen entnimmt, meist”, enz., en dan later „Über die pathogenetische Verknöpfung der schweren Anämie mit dem typischen Spruw-

¹⁾ Schrijvers, achter wier naam geen werk wordt vermeld, worden in een literatuurlijst hierna nader aangeduid.

Prozess", waaronder dus klaarblijkelijk de „functionelle Störungen der Darmverdauung" verstaan worden, „fehlen noch alle sichere Nachrichten".

Hier dus weer een verwijzen naar SCHILLING TORGAU.

In „GILBERT en WEINBERG" vond ik niets hieromtrent.

Uit den aard der zaak wordt in de handboeken over tropenziekten meer aandacht aan dit onderwerp geschonken. Toch mogen de meeste van deze besprekingen geen aanspraak maken op volledige beschrijvingen, speciaal waar steeds zeer snel wordt besloten tot de overeenstemming met het bloedbeeld der perniciose anaemie, al wordt dan ook nergens de gelijkstelling opgegeven, hoewel deze „niet gelijkstelling" door de geringe verschillen meestal weinig duidelijk voor den dag komt.

Door SIR LEONARD ROGERS (1921) wordt opgegeven. „Anaemie is an important symptom in the latter stages of sprue and is always well marked in the fatal cases, being usually of the secondary type, but occasionally of a progressive pernicious nature with high haemoglobin value, in which case the course of the disease is very rapid." Er wordt niet nader omschreven wat onder „a progressive pernicious nature" verstaan moet worden.

P. H. BAHR geeft in „*Researches on sprue*" (1914) zijn meening weer naar aanleiding van 20 tellingen, en tevens in de volgende aanhaling, waarvan men den indruk krijgt dat ze gewijzigd is ter verkrijging van meer overeenstemming met VICTOR SCHILLING.

„In the early stages there is no alteration either in the number of red or white cells in their relative proportion, but as the disease progresses the former become profoundly altered both in shape and size and nucleated red cells may even appear, in short the terminal blood picture may resemble that of pernicious anaemia. In all these very anaemic cases other evidences of blood degeneration such as polychromatophilic granules, alteration in seize and shape of the red cells were encountered, but only twice, namely in a blood smear made from the heart post mortem and once during the last few days of life, were nucleated red cells met with in any numbers. In fact the blood picture in these two cases save for the absence of megaloblasts resembled that of an advanced perni-

cious anaemie. But through present as a general rule, a great degree of anaemia need not necessarily precede the fatal termination, even in one of my fatal cases the red cells never fell below 3.900.000 and at the autopsy an 80 % Hgl. was found.

A total white and differential leucocytic count was made whenever possible, but as these counts do not show any remarkable features, I do not propose to discuss them."

In „BYAM and ARCHIBALD" wordt door MANSON—BAHR (1923) het bloedbeeld van spruw besproken onder de „Diseases of doubtful causation".

„A grave degree of anaemia is found only in the most advanced stages of the disease, in the earliest stages there appears to be no alteration in the number of red or white cells or in their relative proportion. When the symptoms are established there is a slight anaemia of the aplastic type. The colour index is generally raised and is about 1,5. In other respects the blood picture may resemble that of pernicious anaemia of the aplastic type." Hier wordt niet ingegaan op de vraag, aan welke eischen een bloedbeeld van „pernicious anaemia of the aplastic type" moet voldoen.

„Thus grave alteration in the size and shape of the erythrocytes (poikilocytosis) together with megalocytosis, and rarely polychromatophilia are met with. The presence of normoblasts is rare, though there may be seen just before death. Thus there are no evidences of any substained erythroblastic response. There is a tendency to a leucopenia in the terminal stages, together with a relative increase in the lymphocytes."

In „CASTELLANI" (1919) wordt onder „the Diseases of the Alimentary Canal" van het bloedbeeld van spruw opgegeven: „The blood coagulates slowly, and there is always some reduction of the red cells which may fall as low as 3.000.000 to 1.000.000 per ccm. The colour index is low and the structure of the cells is normal. The white cells are also reduced to about 6000 to 2800 per ccm. The ratio of white to red is about 1 to 400 in bad cases. A differential count shows an increase in the mononuclears and eosinophiles": dus toename eosinophilen en mononucleairen, en geen opgave van een duidelijke overeenstemming met pernicieuse anaemie.

Bij „CARNEGIE BROWN” (1908) vinden we wat dit laatste betreft, hetzelfde. „An average of 22 differential counts in different cases in which there was no history of malaria or anchylostomiasis (waaraan getwijfeld zou kunnen worden) gave:

Segm. 56, Mononucle. 16, Lymph. 20, Eosinoph. 8.”

Bij „STITT” (1917) vinden wij: „The blood findings: There is a marked secondary anaemia with great reduction in red cells and hgb. percentage. The colour index averages about 1.25 and with the poikilocytosis resembles the blood picture of an aplastic pernicious anaemia, nucleated reds are rarely found. The eosinophils are reduced in percentage. The polymorph nuclears often show a great number of nodes, as 7 or 8 instead of the ordinary three. There is a mononuclear increase with polymorph nuclear reduction. The white count is somewhat below normal: 4000—6000.”

In „*Pathologie Exotique* (1920), le Dr. GRALL et A. CLARAC”, vinden we onder „Diarrhée chronique et mycose intestinale”:

„Hématologie: Les renseignements qui suivent sont extraits d’une monographie de GEORGÉ C. LOW (1912)”, zoodat we weer op een engelsche beschrijving terecht komen. De slotsom van de fransche lezing is: „Dans ces cas graves, surtout vers la fin de la maladie, l’aspect du sang, comme il est déjà établi, ressemble étroitement à celui de l’anémie pernicieuse.” Het volgende wordt dan de beschrijving van het bloed van de pernicieuse anaemie: „Poikilocytose d’un type très avancé, globules rouges peu nombreux, leucopénie marqué, index hemoglobique élevé, mais les lymphocytes sont relativement moins nombreux que dans l’anémie pernicieuse.”

In „DE LANGEN en LICHTENSTEIN” (1923) wordt opgegeven: „In dit tweede stadium (hier wordt de spruw nl. in stadia verdeeld) kan ook reeds een beduidende anaemie optreden. In het verloop van dit stadium (3e stadium van VAN DEN BURG) komt het soms tot een bloedarmoede, die hand over hand toeneemt en het type van de pernicieuse anaemie aannemen kan. Deze anaemie maakt meest een einde aan het leven van den spruw-patiënt.”

In „*Mense’s Handbuch der Tropenkrankheiten*” (1914) schrijft A. VAN DER SCHEER: „Die Abnahme des Hgl.-Gehalts steht jedoch

nicht in geradem Verhältnis zum Grade der Entwicklung der anderen Sprue-Erscheinungen. So können Darm- und Zungenstörungen sehr in den Vordengrund treten, starke Abmagerung vorliegen indem dennoch die Blutuntersuchung einen Gehalt von bis etwa 85 % Hgl. aufweisen kann. Es ist aber einer der am meisten heimtückischen Charaktere dieser Krankheit, dasz sowohl in anscheinend ganz oder nahezu geheilten als in der Heilung hartnäckig widerstrebenden Fällen oft plötzlich und unerwartet die Blutarmut schnell zunehmen und die Krankheit das Bild der progressiven perniziösen Anämie annehmen kann. Je mehr ich in der Gelegenheit gewesen bin, Spruefälle während vieler Jahre hindurch zu beobachten, desto mehr bin ich davon überzeugt worden, dasz jene Anämie der am meisten das Leben bedrohende Feind der Spruekranken darstellt.

Meine bei den Blutuntersuchungen gewonnenen übrigen Erfahrungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Bei mäsigen Graden von Blutarmut geht die Abnahme des Hämoglobins derjenigen der Zahl der roten Blutkörperchen ziemlich parallel. Bei sehr starker Anämie ist der Gehalt an Hgl. dagegen relativ erhöht. So fand ich in einem Fall 17 % Hgl. mit 694.000 roten Blutkörperchen, in einem anderen 22 % Hgl. 840.000 E., in einem dritten 25 % Hgl. mit 1.100.000 E. Poikylozytose war in solchen Fällen immer vorhanden. Megaloblasten wurden niemals, Normoblasten in auffallend geringer Zahl in genesenden Fällen angetroffen. Die Zahl der Leucozyten fand ich nie auffallend vermehrt. Eine konstante proportionale Vermehrung irgendeiner Leukozytenart war nicht festzustellen. Nur in einem einzelnen Fall waren die eosinophilen Zellen reichlich vorhanden (12 %) ohne dasz besondere Gründe hierfür vorlagen."

In de handboeken over tropenziekten blijkt dus dat MANSON-BAHR en v. d. SCHEER meer uitvoerig op het bloedbeeld ingaan. De eerste neigt meer naar een aannemen van het aplastisch karakter, de laatste meer naar het gewone beeld der perniciose anaemie, hoewel hij aangeeft nooit megaloblasten, en normoblasten in opvallend gering aantal aangetroffen te hebben.

Ter vergelijking wordt nergens opgegeven wat men onder het bloedbeeld van de perniciose anaemie moet verstaan.

Hierna zullen nu eenige aanhalingen volgen uit de gevallen, die afzonderlijk beschreven zijn.

DAVID BOVAIRD geeft op: „The Blood: Severe secondary anemia has been a striking feature of our cases. In eight of the sixteen studies (on 13 patients) the hemoglobin was 70% or less, the lowest record being 20%. The red cell counts were correspondingly low but in none sufficient to give an index much above 1. In none were nucleated cells found, so that while in several pernicious anemia was suggested, it was easily excluded on the basis of the blood findings, and the other features of the conditions.”

BARACH en MURRAY geven een uitgewerkt geval van den vorigen schrijver, waarop nog terug gekomen wordt.

Van het bloedbeeld wordt genoteerd:

31. X '19 Hgl. 63%. E 2.600.000. No abnormalities of the red bloodcells were noted.

18. XI Symptomen der tetanie.

19. XI Hgl. 70. 3.000.000 Polynuclears 68%.

21. XI Exit.

BASTEDO en FAMULENER: „Among our cases in 5 of 7 patients who lived, the blood was that of a secondary anemia. In one it was normal. In the other one $I = 1,15$ Hgl. 46, moderate poikilocytosis and marked anisocytosis. Now three years later Hgl. 88 E. 3 900.000. $I = 1,13$ with practically no poikilocytosis or anisocytosis. In the 2 patients who died, the index was high and the blood showed characteristics of the blood in pernicious anemia. One severe case began with Hgl. 45 and a $I = 0,75$, but with improvement to Hgl. 65 and I of almost 1.

The white cells	5200	polynuclears	44	1920
„ „ „	4900	„	72	1921
„ „ „	9200	„	36	1922
In one fatal case	5000	„	60	
„ „ severe „	7300	„	55	
The other cases	6000—7300	„	60—72	

Only one showed eos. 3%.

Bij deze 2 (3) schrijvers met 20 patiënten wordt speciaal gezegd, dat 2 letaal verloopende gevallen het bloedbeeld van de pernicieuse anaemie vertoonden, dat van verscheidene echter,

waar dit verwacht werd, het gemakkelijk door het bloedonderzoek werd uitgesloten. Het ernstige geval van B. en M. vertoonde niets abnorms aan de roode bloedlichaampjes.

Door BASSETH SMITH wordt het bloedbeeld gegeven van een spruwpatiënt 20 dagen voor het intreden van den dood.

„Examination of the blood showed red cells 1.480.000 white cells 3200. Polymorphs 61, lymphocytes 34, mononuclears 3 and transitionals 2 percent. The blood picture was that of a severe secondary anemia without nucleated red cells.”

In „*Blood Picture in Sprue*, TIDY” wordt minder gegeven dan de titel belooft. Het is een schrijven op een publicatie van COATES, in een vorig nummer van dat tijdschrift, waarnaast 3 gevallen van pernicieuse anaemie, één van spruw worden genoemd.

E 1.500.000, L 2000, Hgl. 40%, I 1.4, Poly. 45%, Lymph. 52%, Mon. 3. Polychromatophilie, anisocytose, 2 normoblasten en veel megalocyten. „The anaemia in this instance also would appear to be of the aplastic type”.

BASSETH SMITH schrijft in een volgend nummer in dit tijdschrift hierop: „I should not consider that the blood picture in this case is of the aplastic type as Dr. COATES suggests. Poly., Ani., en Poik., and nucleated red cells are recorded, and this degree of change in the red cells is too great for aplastic anaemia.”

Tevens lezen wij dan hieruit, dat wij het vorig geval, beschreven door BASSETH SMITH, dan wel mogen beschouwen van het aplastisch type te zijn.

FALCONER en ROWE. „Blood. (3 weken voor overlijden) Hemoglobin 55%, E = 2.680.000. L = 2400 N. 74, 6%, L 22,4% Mon. 6%, Platelets 97.000. The red cells were slightly above normal size and were coloured. There was rare stipling and polychromatophilia and very little poikilocytosis, no normoblasts.”

Door FISCHER en VON HECKER vinden wij over het bloedbeeld van hun patiënt opgegeven: „Die Befunde stimmen im Wesentlichen ganz überein mit denen, die der eine von uns an zahlreichen Fällen in Ostasien in vivo erhoben hat, es fehlte da nie die Hyperchromasie, die Verschiebung nach rechts, Leucocytose wurde nie gefunden und Normoblasten oder Megaloblasten jedenfalls nur ausnahmsweise (die genaueren Aufzeichnungen darüber sind leider abhanden gekommen).

Starke Anämie (E 2.200.000, 2.150.000) Hyperchromasie (F. I. 1.3, 1.5), geringe Poikilocytose, keine Leucocytose (Werte 6000, 7500), Neutrophilie, Fehlen der Eosinophilen, keine Mononucleose, sterke Segmentierung der Leucozytenkerne. Bemerkt musz werden, dasz unter 500 durchgezählten Zellen keine einzige kernhaltige rote Blutzelle gefunden wurde. Myelocyten wurden bei einer Zählung in Menge von 1 % gefunden." Dit beeld wordt opgegeven ongeveer veertien dagen voor het intreden van den dood.

OLLP deelt mede: „Intesessant war der Blutbefund. Hgl. 30 % Sah., E 922.000. F. I. 1, 66. Zahlreiche Megalozyten, vereinzelt Megaloblasten, Leucozyten nicht vermehrt. Also eine hyperchromatische Megalozytose, ähnlich dem Ehrlich-Nägelischen Blutbild. Wer nicht wusste dasz der Patient an Sprue litt, hätte die Diagnose perniziöse Anämie und eine dementsprechende Prognose gestellt." (2½ maand later 110 Sahl. E. 4.300.000 F. I. 1.27, 18 KG. toegenomen.)

Bij FISCHER en VON HECKER wordt nog een geval van VON OLLP opgegeven, waarop sectie verricht is. Anisocytose, spaarzaam normoblasten, geringe polychromasie, F. I. grooter dan 1, sterke lymphosytose, vermindering der groote mononucleairen en eosinophilen.

Deze gevallen wijzen dus in het bijzonder op het bij uitzondering voorkomen van normoblasten en megaloblasten. Bovendien zij op te merken dat het eerste (FISCHER en VON HECKER) doodelijk was en het tweede een zeer sterke anaemie vertoonde.

In *Ein Fall von nicht tropischer Sprue* v. Dr. HANS SCHAEFFER: „Auch wird die Entstehung chronisch anämischer Zustände vielfach mit im Darmkanal vorkommenden pathologischen Zuständen in Zusammenhang gebracht. Deshalb wurde der Blutuntersuchung besondere Beachtung geschenkt, wir fanden konstant eine Anämie mäsigen Grades. Leucopenie, relative Lymphocytose, Fehlen der Eosinophilen. Ferner bestand Hyperchromasie, mäsige Aniso- und Poikilosytose."

Nu komen wij dan tot de Nederlandsche litteratuur.

RADEMAKER geeft van het bloedbeeld geen differentieeltellingen of aanwezigheid van abnorme cellen en celvormen op.

Zijn alzoo in de tot hiertoe besproken aanhalingen wel ver-

gelijkingen gemaakt tusschen de bloedbeelden bij Indische spruw en perniciëuse anaemie, verder gaan de twee volgende schrijvers, zooals al dadelijk uit de titels van hun geschriften is op te maken.

C. ELDERS (1918) geeft onder „Epicrise” op: „Ze gingen alle gepaard met mondverschijnselen, maagdarfstoornissen en minder of meer anaemie”.

„Geval III scheen zelfs gecompliceerd met perniciëuse anaemie. Hgl. 20 % E plus minus 1 millioen. De kleurindex is dus 1.25. Er zijn ruim 1000 witte bloedlichaampjes. Er is lichte poikilocytose, anisocytose, polychromasie. Er zijn enkele kernhoudende roode bloedlichaampjes. Er zijn bijna evenveel lymphocyten als neutrophiele cellen.”

Van denzelfden schrijver (1922) onder „gevolgtrekkingen” uit tien min of meer volledige bloedonderzoekingen: „Alleen bij de zware gevallen zijn in matige hoeveelheid normoblasten te vinden. Polychromatophilie wordt zelden gevonden. De anisocytose is meestal belangrijk, ook in lichtere gevallen. Als de anaemie op het hevigst is, zijn er weinig bloedplaatjes (zij werden niet geteld, doch geschat). Eens werd basophile korreling in de roode bloedlichaampjes in matigen graad gevonden. Bij genezing komen de bloedplaatjes terug. Bij de meesten is een verhoogde index aanwezig. Tweemaal werden cellen gevonden met den kernbouw van megaloblasten, die dat ook wel zouden kunnen zijn. In één licht geval is er geen verhoogde index maar wel megalocytose en anisocytose. Hier zijn ook de darmverschijnselen niet typisch. Een ander wel duidelijk geval vertoont slechts een licht verhoogden index. Verschuiving naar rechts is ook bij de genezen gevallen aanwezig, voor zoover dit zonder telling te beoordeelen is. Megalocytose en anisocytose verdwijnen later dan de verhoogde index en komen waarschijnlijk eerder.” Er wordt geëindigd met de volgende opmerking: „Het bloedbeeld kan men niet onderscheiden van dat van perniciëuse anaemie”.

NOLEN geeft twee ziektegeschiedenissen van twee gevallen van spruw bij personen, die niet in de tropen geweest zijn.

Hieruit blijkt dat NOLEN eenerzijds een identiek zijn der ziektebeelden der spruw en dat der perniciëuse anaemie aanneemt, maar anderzijds: „Immers op goede gronden houdt men er zich van overtuigd dat Indische spruw en perniciëuse

anaemie twee althans aetiologisch van elkaar verschillende ziekten zijn. En voorloopig sluit ik mij bij die opvatting zonder aarzeling aan”.

Ondanks deze opmerking meen ik toch dat NOLEN zeer duidelijk een verschil in het bloedbeeld opgeeft door te verdedigen dat men bij de diagnose van pernicieuse anaemie niet meer gebonden is aan EHRLICH's kenmerken, waaruit dus blijkt dat de overeenkomst niet is met de meest voorkomende vondsten bij pernicieuse anaemie maar met het bloedbeeld van de gevallen, waarbij men op grond van andere ziekteverschijnselen en het verloop de diagnose pernicieuse anaemie stelt. Waaruit dus een verschil voor den dag komt, n.l.:

„Ik ben er wel zeker van, dat de meeste klinici zouden aarzelen ze als gevallen van pernicieuse anaemie te erkennen. Men is toch gewoon alleen de diagnose op pernicieuse anaemie te stellen bij aanwezigheid van zware anaemie en meestal zelfs alleen dan wanneer de bloedveranderingen het door EHRLICH als kenmerkend aangegeven type der embryonale bloednieuwvorming vertoonen.

Het is evenwel in de laatste jaren meer en meer gebleken, eenerzijds dat megalocytose en megaloblastose niet uitsluitend bij de pernicieuse anaemie voorkomen en anderzijds dat er niet zoo zelden gevallen van anaemia gravis worden waargenomen, waarbij nooit megaloblasten in het bloed worden gevonden en men toch gedwongen is, op grond van de andere ziekteverschijnselen en het verloop de diagnose pernicieuse anaemie te stellen. Aan EHRLICH's eischen zijn wij dus niet meer gebonden.”

Tot slot van de aanhalingen uit de Nederlandsche litteratuur de meening van KOOLEMANS BEIJNEN. „Het is een zeer eigenaardige vorm van anaemie, altijd duidelijk hyperchromatisch en daarbij aplastisch, we zien dus sterke vermindering van de chromocyten, minder sterke van het H.G.gehalte. Leucopenie met verschuiving naar rechts volgens ARNETH, lichte of geen poikilocytose, geen polychromatophilie, geen basophile korreling, geen megaloblasten of normoblasten. In de gelukkig veel voorkomende gevallen dat zij gunstig verloopt, zien we dan plotseling ware normoblasten-crisen optreden. In de stationaire

of achteruitgaande gevallen zien we meest een pseudonormaal bloedbeeld."

Uit dit overzicht der aanhalingen is wel gebleken dat de volgende aanhaling van VICTOR SCHILLING TORGAV wel een zeer veel aangehaalde is (n.l. bij ARNETH, SCHMIDT, NAEGELI, MANSON-BAHR e.a.). We lezen dan in *Angewandte Blutlehre, Mense's Handbuch für Tropenkrankheiten* (1914):

„Anämie leichteren Grades, und zwar vorwiegend von aplastischem Typus ist immer bei Sprue vorhanden (bis 60% Hgl. abwärts). Erst bei schwererer Kachexie setzt die „perniziöse“ Anaemie ein. Es besteht ein theoretisch recht wichtiger Unterschied zur „Biermer'schen“ Krankheit in dem vorwiegend aplastischen Verlauf der Anämien, der auf die bereits früh bestehende Entkräftung bei Sprue zurückzuführen sein dürfte."

We hebben wel reeds de opgave van het aplastisch zijn van het bloedbeeld reeds eenige malen ontmoet (MANSON-BAHR, KOOLEMANS BEIJNEN) en kunnen dit uit de Amerikaansche opgaven ook lezen, omdat daar speciaal op het slechts tweemaal voorkomen van het bloedbeeld van pernicieuse anaemie wordt gewezen. Hier wordt echter wel zeer sterk de nadruk op het „vorwiegend aplastischen Verlauf" gelegd.

„Die plötzlichen Remissionen nach schwerster Intoxikation sind es, die den typischen Fällen der „Biermer'schen Krankheit" Zeit zur Entwicklung der hyperplastischen Regeneration, d. h. des megaloblastischen Blutbildes laszen, die sich eben besonders schön bei erholter kräftiger Erythropoëse ausbildet. Die schleichend sich entwickelnde, wenig remittierende Sprue-Anämie kann wohl Megalocytose wie Hyperchromie erreichen und ist principiell also gleich, ohne doch in ihrer megaloblastischen Entwicklung die Mannigfaltigkeit des gewöhnlichen „Morbus Biermer" aufweisen zu können; ganz entsprechende Blutbilder sind aber auch bei „Morbus Biemer" im schlechten Zustande nicht selten."

Weer dus hier een vergelijking niet met het gewone beeld van de pernicieuse anaemie.

„Nach der Beobachtung einiger leichterere Fälle mit fast aregenerativer Anämie konnte ich zwei ganz schwere Fälle von Sprue genauer untersuchen."

De bloedbeelden van de twee patiënten, waarop hij v.n. bovenstaande meening grondvest, worden ook gepubliceerd in *Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene: Ueber Vorkommen und Bedeutung aplastischer oder aregenerativer Anämien bei den Tropenkrankheiten*. Het eerste geval wordt als hyperchromatische aregeneratieve Anaemie beschreven en hij gaat dan verder met: „Die Literatur-Beobachtungen laszen ähnliche Befunde zum Teil vermuten, obgleich diese Gesichtspunkte anscheinend noch kaum darauf angewendet wurden.” Ter vergelijking van het eerste geval een tweede geval van regeneratief hyperchromatischen aard, maar ook dit vertoonde een aregeneratieve phase.

Van dit geval wordt in *Mense's Handboek* gezegd: „Demonstrativer ist die Entstehung hyperchromatischer „perniziöser” Megaloblastose aus einfach toxischen Blutbildern einerseits, des aplastisch-hyperchromatischen Typus anderseits durch fortlaufende gleichartige Schädigung nicht zu verlangen.”

In „*Das Blutbild und seine klinische Verwertung*” (1922) van denzelfden schrijver wordt spruw opgegeven onder het degeneratieve erythrocytenbeeld en onder het hyperregeneratief megaloblastische bloedbeeld.

Van de drie hiergenoemde voorbeelden zijn twee de bovengenoemde weder. Het derde is zeer licht hyperregeneratief.

In *Mense's Handboek* (1924) voegt SCHILLING aan zijn bovenstaande opvatting toe dat er gelijkheid kan, dus niet behoef te bestaan. „Die Sprue-Blutbilder können also das volle NAEGELI'sche Syndrom der „Anaemia perniciosa” entwickeln, der dauernde Widerstand dieses Autors gegen die Einreihung der Sprue in die erwiesenen Ursachen „pernisiöser megaloblastischer” Blutbilder erscheint mir also nicht berechtigt.”

Voorts wordt een geval van PELGER gegeven zonder polychromasie of kernhoudenden.

Het eerst genoemde geval vertoont geen megalocytose, geen kernhoudende, zelden polychromasie, het tweede sterke anisocytose, poikilocitose, basophile punctatie, hyperchromatische megaloblastose, megalocytose.

Overigens geeft hij op: leucopenie, lymphocytose, eosinophielen verminderd of afwezig evenals monocytën. Verschuiving naar rechts. Vermindering der bloedplaatjes.

Samenvattend komen wij dus voor het bloedbeeld van de Indische spruw tot een hyperchromatische en daarbij aplastische, beter echter een aregeneratieve anaemie met fasen van lichte hyperchromatische hyperplastische regeneratie, als gemiddeld dus een beeld dat niet overeenstemt met het gemiddeld beeld van de pernicieuse anaemie, waar het beeld voornamelijk een hyperchromatische hyperplastische regeneratieve anaemie is met fasen van aplastischen beter echter aregeneratieven aard.

We hebben echter nader in te gaan op de begrippen der aplasie en aregeneratie van het bloedbeeld.

Het begrip van de aplastische anaemie werd door EHRLICH aangegeven, toen bij de sectie van een patiënt met sterke anaemie in plaats van het verwachte roode beenmerg, een geel niet regeneratief vond. Daarmede scheen een eenvoudige verklaring gevonden voor het te voren opgemerkte voortdurend ontbreken van kernhoudende erythrocyten ondanks dat het aantal erythrocyten gering was aangegeven. EHRLICH dacht zich een verkregen of individueel verminderd regeneratievermogen van de haematopoetische organen. Latere onderzoekingen (ENGEL, HIRSCHFELD e. a.) leverden daartoe de aanvulling dat in vele gevallen niet alleen een „aplastisch” maar een duidelijk cel-arm vloeibaar beenmerg in de ribben te vinden was, waarbij dus niet alleen een inboeten van de regeneratieve beenmergeigenschap maar regelrechte degeneratie optrad.

De meeste schrijvers (HIRSCHFELD, OPPENHEIM, GRAWITZ, NAEGELI) zien algemeen in de aplastische anaemie een bijzonder verschijningsvorm van alle soorten van anaemie, nemen een individueelen bijzonderen asthenischen beenmergaanleg of bijzondere complicaties, chronische bloedingen, zware intoxicatie enz. aan, die de merkwaardige onderdrukking of remming der regeneratie bewerken.

In „*Das Blutbild und sein klinische Verwertung*”, SCHILLING-TORGAU, heet het: „Sonst ist die aplastische Anämie ein Ausgangsstadium der verschiedensten schweren Anämien, das durch den hartnäckigen bösartigen Verlauf besondere klinische Bedeutung beansprucht.”

N. NAEGELI schrijft: „Unter aregenerativen Anämien versteht man schwere Formen der Blutarmut, bei denen das Fettmark

der Röhrenknochen nicht wie sonst in rotes blutbildendes Mark umgewandert ist. Es liegt also Versagen einer biologischen Reaktion vor, mithin sind aregeneratieve Anämien lediglijk biologische Varianten beliebiger Anämien.

Man weiz auch, onder welken Umständen myoloisch erythropoetische Reaktionen versagen, nämlich bei sehr akuten Formen, in denen es an Zeit zur Umwandlung des Markes fehlt, dann bei sehr schweren, besonders septischen, rasch verlaufenden Formen, bei denen keine Erholungspausen eingeschoben sind, endlich besonders auch bei Vorhandensein starker Blutungen weil hier dem Körper zu viel Baumaterial entzogen wird."

Deze omstandigheden zouden dus tot de gewone vondsten moeten behooren, welke bij spruw voorkomen; anders zou toch niet aan de voorwaarden waaronder het aplastische van de anaemie ontstaat, zijn voldaan.

Hoe zijn nu de vondsten omtrent het beenmerg bij de Indische spruw? Een vraag des te meer belangrijk wanneer wij de volgende woorden van V. SCHILLING TORGAU aanhalen:

„An sich stehe ich ebenfalls auf dem Standpunkt, dasz aus dem Blutbild allein eine aplastische Anämie nicht festgestellt werden kann".

Er bestaat dus de mogelijkheid, dat de beenmergtoestand niet behoeft overeen te stemmen met de uit het bloed gediagnostiseerde aplastische anaemie.

B. *Het beenmerg.*

Omtrent den toestand van het beenmerg bij Indische spruw bestaan echter nu niet zooveel gegevens dat hieruit veel besluiten kunnen worden getrokken.

PHILIP MANSON-BAHR geeft in het reeds genoemde werk op: „Section and other preparations of the red bone marrow show no evidence of an erythroblastic response such as is described in pernicious anaemia."

BAHR geeft op: „I have compared, both in smears and in

sections, the structure of the bone-marrow in sprue with similar preparations from a case of pernicious anaemia. Apart from the atrophy of the fat cells in the sprue bone-marrow, I can find nothing abnormal, such as an increase in the normoblastic elements which is described in pernicious anaemia. There is then no evidence, from the small amount of work I was able to do on this subject, of any specific affection of the blood forming tissues in sprue as there is in pernicious anaemia."

BARACH en MURRAY, geval van BOVAIRD, vermelden bij 1 sectie op 13 patiënten onder: „Summary of Postmortem Findings: The bone-marrow was hypertrophic."

FALCONER en ROWE: „Bone-Marrow: Dark red in appearance."

Van K. JUSTI vinden we onder „Sektionsbericht: Knochenmark des rechten Femur rötlich braun. Bei unserem Patienten war die Zahl der roten Blutkörperchen bei einem Hämoglobinbestande von 73 % nicht wesentlich herabgesetzt (4.600.000), sie waren blasz und zeigten mäsige Poikilozytose im frischen Deckglassplitterpräparat. Die weissen Blutkörperchen waren von normaler Zahl. Der ganze Zustand ähnelte einer mäsigen Chlorose. Dem Blutbefund entsprach der anatomische Befund, die Eisenspeicherung in der Leber infolge des gesteigerten Unterganges der Erythrozyten und das Fehlen von Regenerationsvorgängen im Knochenmark."

Onder de samenvatting van de mikroskopische vondsten: „Dasz bei fehlender Erkrankung des Blutes und der blutbildenden Organe die Regeneration der Erythrozyten ausblieb, das gespeicherte Eisen also nicht wieder verwendet wurde, beruhte offenbar auf der Inanition. In diesem Sinne sprach auch der Zustand des Knochenmarkes, das Eisenspeicherung aber keine bemerkenswerten Regenerationsvorgänge erkennen liess. Die Markzellen und Riesenzellen waren im ganzen sehr spärlich: in den weiten, dünnwandigen Gefässen fanden sich ziemlich viele Normoblasten und gelapptkernige Leukozyten. Das Fettgewebe war in hohem Grade geschwunden und anscheinend hauptsächlich durch Flüssigkeit ersetzt (Gallertmark). Eine Ähnlichkeit mit den Verhältnissen bei perniziöser Anaemie liegt in meinem Falle nicht vor."

Wat betreft het hier genoemde „Gallertmark”, lezen we bij NAEGELI: „Man unterscheidet gewöhnlich neben dem roten noch Fettmark und Gallertmark. Dass Fettmark füllt die Räume aus, die für die Funktion nicht gebraucht werden; es kann aber jederzeit nach Bedarf unter lebhafter Neubildung roten Markes wieder verdrängt werden. Das Gallertmark wird bei vielen Kachexien getroffen, und ist verändertes Fettmark.”

Alzoo kunnen we hieruit besluiten, daar aangegeven wordt dat het geleibeenmerg veranderd vetbeenmerg is, dat in het geval van JUSTI het vetbeenmerg dus niet veranderd is in het regeneratieve roode beenmerg, maar in geleibeenmerg. De kleur (roodachtig bruin) die opgegeven wordt, is niet de kleur van het regeneratieve roode beenmerg, maar berust op ijzer-afzetting.

W. FISCHER en VON HECKER schrijven van hun patiënt waarvan het bloedbeeld ook reeds is opgegeven (hyperchromatische aplastische beter aregeneratieve anaemie): „Über das Verhalten des Knochenmarks liegen in den verschiedenen Arbeiten fast keine Notizen vor. Lediglich bei BENEKE-JUSTI findet sich eine Angabe (zie boven). In unserem Falle war das Bild wesentlich anders. In der Femurdiaphyse schmutzig graurotes Knochenmark, das mikroskopisch sehr ähnliche Befunde darbot, wie in Fällen von perniziöser Anämie, nämlich ausgesprochene Hämosiderose, ferner relativen Mangel an Megakaryocyten und verhältnismässig am zahlreichsten vertreten Markzellen, vor allem eosinophile Myelocyten. Hingegen waren in unserem Falle die bei perniziöser Anämie meist besonders reichlich vorhandenen primären Erythroblasten kaum vertreten, wie überhaupt die roten Blutzellen verhältnismässig spärlich waren und die Zellen des myeloischen Parenchyms überwogen.”

Hoewel hier dus geen vetbeenmerg wordt opgegeven, dus geen beenmerg zooals dat bij aplastische anaemie wordt opgegeven, wordt wel gewezen op het weinig voorkomen der primaire erythroblasten, terwijl de roode bloedcellen naar verhouding in het algemeen spaarzaam voorkwamen. Dit mogen wij dan toch wel opvatten als teeken van weinig regeneratie, daar dit niet bij de pernicieuse anaemie gevonden wordt.

FISCHER en VON HECKER gaan dan verder met: „Es wäre sehr wünschenswert, wenn in künftigen Untersuchungen von Spruefällen dem Verhalten des Knochenmarks besondere Aufmerksamkeit geschenkt würde. Man wird vermutlich eine Hämosiderose als Regel finden, und in all den Fällen wo schwere Anämie besteht, wird es von besonderem Interesse sein zu erforschen wie weit die Befunde da mit denen bei typischer perniziöser Anaemie übereinstimmen, wie weit sie dann abweichen. Identisch sind sie offenbar nicht, wenn auch in manchem ähnlich: wie ja genau dasselbe für das Verhalten des strömenden Blutes zutrifft und auch zu erwarten ist.

In OLLP'schen Fälle notiert das Protokoll sulziges, honiggelbes Knochenmark im linken Femur.”

Samenvattend over de vondsten van het beenmerg, kunnen we slechts zeggen dat tweemaal het beenmerg behoorend bij aplastische anaemie, is opgegeven (JUSTI-OLLP) en dat tweemaal op de weinige regeneratie (FISCHER en VON HECKER en MANSON-BAHR) wordt gewezen. Uit mededeelingen van BOVAIRD en FALCONER en ROWE kunnen we slechts besluiten dat niet het aplastische beenmerg bestond.

C. De Steatorrhoe.

Een ander symptoom van de Indische spruw, waarop ik nader zou willen ingaan, is het symptoom der steatorrhoe. Om dit symptoom nader te omschrijven lijkt het mij het eenvoudigst aan te vangen met eenige publicaties aan te halen, waarbij zal blijken dat in de meeste bijna met gelijkkluidende woorden dit symptoom als het voornaamste van de typische spruw-ontlasting wordt beschreven. Eveneens zal ik enkele stofwisselingsanalysen aanhalen, waardoor nog meer de belangrijkheid en vooral de intensiteit van dit symptoom voor den dag treedt.

De aanhalingen zullen in ongeveer dezelfde volgorde genoemd worden als onder „*Het Bloedbeeld*” is gedaan.

In „SCHMIDT en VON NOORDEN” vinden we bij de beschrijving van de faeces bij Indische spruw. „Dagegen finden sich mikros-

kopisch auszerordentlich reichliche Fettreste, vornehmlich in der Form von Fettsäure und Seifennadeln, aber auch in Schollenform. Neutralfetttrophien fehlen meist."

Vervolgens worden twee gevallen opgegeven, één van A. SCHMIDT en één van VON NOORDEN. Het eerste verloor 65.2% en het tweede 48% van het toegevoerde vet.

Sir LEONARD ROGERS geeft hieromtrent op: „The total fats in the faeces show great increase, from a normal of 6 to 8 percent to over 20 and even as much as 40 to 50 percent (HALBERKAHN), due apparently to deficient absorption from the upper part of the intestine."

Door PHILIP MANSON BAHR wordt opgegeven: „The amount of fat is estimated by means of a Soxhlet apparatus in specimens of faeces which have been carefully desiccated according to analyses made by HARLEY. The amount of unchanged fat passed in normal faeces averages about 3.75 grm. per diem when the diet consists solely of milk, that is to say, that the fat absorption in the normal subject is over 95 percent of the total amount ingested. With a similar diet the excretion of fat in sprue averages about 35 grm. daily, in other words only a fraction of the total amount ingested is absorbed."

De volgende cijfers worden in „*Researches on Sprue*" van dezelfde gevallen gegeven: „The amount of fat absorbed in my sprue cases (4) could be estimated as varying from 70—90% of the total ingested fat, figures higher than HARLEY's 53%, but approximating those given by VAN DER SCHEER."

CASTELLANI geeft op: „Fat constitutes over 20 percent, often 40 to 50 percent of the stools, while in normal individuals on mixed diet it averages 6 to 8 percent." Deze cijfers vonden we reeds bij ROGERS genoemd, welke schrijver echter aangeeft ze aan HALBERKAHN ontleend te hebben. „Some observers believe that this is not due to the fat splitting enzymes non acting, but to the absorption power of the upper parts of the intestine being interfered with."

Er wordt hierna een voorbeeld van HARLEY en GOODBODY gegeven, dat eveneens bij MANSON aangehaald is. „The fat in the food was 76.44 grammes and that in the faeces 55.92 grammes, therefore 33.01 percent had been absorbed."

BROWN, die ook een afwijkende opgave geeft van het bloedbeeld, geeft hier ook een afwijkende meening. Echter alle andere schrijvers zijn moderner. „Estimates by skilled observers of the amount of fat present in the characteristic white excreta of sprue have so far been conflicting in some cases, they went to show, that it was abundant, in others that there was a little, yet in others none.”

Hierna volgen de Nederlandsche schrijvers.

In DE LANGEN en LICHTENSTEIN vinden we: „De leemachtige consistentie van de faeces komt door de groote hoeveelheid vet, die er in zit. De vetresorptie is bij deze ziekte zwaar gestoord. Vindt men normaal in de faeces een vetgehalte van 5,5 à 6 %, bij spruw vindt men van 20 tot 50 % der opgenomen vethoeveelheid terug. Bij microscopisch onderzoek van de faeces vindt men een groot aantal vetzuurkristallen en naalden van vetzure zouten.” Deze cijfers zijn weder aan HALBERKAHN ontleend.

KIEWIET DE JONGE verwijst naar VAN DER SCHEER omtrent dit symptoom en schrijft: „Volgens Dr. v. d. SCHEER een zeer hoog gehalte aan vet en vrije vetzuren. Ik heb dit zelf in eenige gevallen kunnen bevestigen.”

Bij VAN DER SCHEER vinden we: „Dat zich toch de uitdrukkingen „typische of karakteristieke spruw-ontlasting” in de litteratuur staande gehouden heeft, vindt zijn grond in de omstandigheid dat er een bepaalde stofwisselingsstoornis bij spruwlijders is, die wel is waar een tijd lang onbemerkt blijven kan, maar ten slotte toch meestal overheerscht”; en gaat verder met: „Es ist dies die mangelhafte Ausnutzung des dargereichten Nahrungsfettes im Darne. Am deutlichsten finden wir diese Erscheinung ausgeprägt in den schillernden, silbergrauen, porösen oder schäumenden Fäzes, während die mikroskopische Untersuchung in solchen Fällen eine ungemein grosse Menge der bekannten Fettsäure- und Fettseifennadeln zur Anschauung bringt.

Weniger deutlich bei oberflächlicher Untersuchung und darum auch weniger bekannt ist es jedoch, dass bei den früher erwähnten, weniger charakteristischen Stühlen von Aphtae-Kranken ein abnorm grosser Fettreichtum ebenfalls zu den regelmässig vorkommenden Erscheinungen gehört.”

Vervolgens wordt een geval opgegeven waarin 21.8 % van het

toegevoerde vet niet geresorbeerd het lichaam verliet. De gedroogde faeces bevatte 38.2 % vet. De patiënt hield melkdiët. Bij 11 analyses van 7 gevallen wordt een gemiddeld gehalte aan vet van de gedroogde faeces opgegeven van 27.8 %—55.5 %, waarvan 61 %—86.8 % gesplitst. Cijfers waarmee die van HOESLIN-KASHIWADO, BAHR, HALBERKAHN, HARLEY, RADEMAKER, SCHMIDT, BOVAIRD, BARACH-MURRAY, BASTEDO-FAMULENER, VON NOORDEN, PRATT en SPOONER, te vergelijken zijn.

In „*Traité de Pathologie Exotique*” vinden we: „Dans les selles que MANSON appelle les selles normales de la sprue, les matières grasses pour peu que les aliments en contiennent et alors même que le malade est soumis à la diète lactée et paraît s'en bien trouver, sont relativement abondantes. La lientérie des graisses même celle des graisses végétales se continue jusqu'au delà de la convalescence.”

Hierna volgen eenige aanhalingen uit de gevallen, die afzonderlijk beschreven zijn.

BOVAIRD: „In four of our patients careful analyses showed total fat varying from 25 tot 48 percent of the dried feces, a decided excess. The differentiation of the total fat into neutral fat and fatty acids showed the neutral fat to constitute from 11.35 percent of the total, an average of 24 percent and the fatty acids from 65—89 percent, an average of 75 percent.” Hier wordt een stoornis in de resorptie van het vet verondersteld. Maar een ander geval met 60 % neutraal vet en 40 % vetzuren doet een stoornis in het splitsingsvermogen veronderstellen. Er wordt op gewezen, dat van dezen laatsten patiënt bij de obductie het pancreas „no notable changes” vertoonde. Aan den anderen kant is een klinische ervaring, dat pancreas-extract soms zeer goed, soms geheel niet werkt.

BARACH en MURRAY. „Total fat was 39 %, neutral fat 14.09 %, fatty acids 24.91 %.” Onder dezelfde voorwaarden bepaald als bij den vorigen schrijver.

BASTEDO en FAMULENER. „In one of our cases in which the trypsin was much diminished, the total fat of the dried stool during a period of constipation and on a mixed diet with fruit and low fat content was 16.7 percent. In another the dried diarrhoe stool showed 38 percent of fat.”

PRATT en SPOONER geven omtrent de faeces op: „They contained many oildrops and small crystals and flakes of fat, an absorption experiment showed a fat loss of 45 percent.”

Tevens vinden wij: „It is interesting to record here a personal communication from Dr. PRATT on a case of sprue in which he did not find pancreatic insufficiency, but a fat loss of 59 percent”, opgegeven door WOOD.

COATES: „The stools were copious, acid and frothy, with excess of fat”.

TREVOR HEATON. „A condition of deficiency in digestive power, more especially in the power to assimilate fat. This failure of a physiological function is therefore suggested as the fundamental defect responsible for sprue and it remains to analyse in greater detail the fatdigestingfunction in the light of the different phenomena of the disease which have been enumerated in order if possible to define the link or links in that proces, where absence or insufficiency might be held to constitute the onset of sprue”.

Hier wordt dus aan dit symptoom wel zeer veel waarde gehecht. Tevens worden als mogelijkheden voor een stoornis in de vetstofwisseling genoemd te weinig lipase, stoornis in de absorptie in het darmslijmvlies, te weinig gal en galzure zouten, te weinig secretine.

Hier volgen nu de Nederlandsche schrijvers.

RADEMAKER geeft onder „Onderzoekingen over de vetvertering” op: „’t Microscopisch onderzoek leverde bij den spruwpatient een kolossalen rijkdom aan vetten op. Als naalden, rosetten en droppels waren zij altijd in grooten getale waar te nemen. Resultaat van de vetbepalingen: in de eerste plaats was ’t vetgehalte der faeces zeer groot, nl. ongeveer 50 % van het toegevoerde vet, terwijl de vetsplitsing toch voldoende heeft plaats gevonden. Gehalte aan vet van de gedroogde faeces 51.3, 32,7—44 %.”

ELDERS spreekt slechts in den volgenden zin omtrent dit symptoom in de beide genoemde geschriften: „Uit onderzoekingen van v. D. SCHEER en RADEMAKER bleek dat de functie van het pancreas niet geheel in orde is; zij toch vonden, dat de vetvertering sterk verminderd is.”

In zijn laatste geschrift echter heet het:

„Ook hebben onlangs MOTTRAM, CRAMER en DREW aan kunnen toonen, dat het transport van vet door den darmwand onder invloed staat van A en B-stoffen en dat blijvend gebrek aan deze stoffen het slijmvlies van den darmwand doet atrofieeren.”

NOLEN geeft van het eerste geval over de hoedanigheid van de ontlasting op: „Zij bevat geen slijm of bloed, veel bindweefsel, matige hoeveelheid vet.” Voor geval II wordt niet op dit symptoom ingegaan. Beide gevallen waren geen tropische spruw.

KOOLEMANS BEYNEN geeft hieromtrent op: „Het voornaamste symptoom vooral uit een diagnostisch oogpunt, is wel de steatorrhoe, die ik nog in geen enkel mijner gevallen gemist heb en meer en meer ben gaan beschouwen als het belangrijkste diagnosticum. Het is vrij duidelijk dat wij hierbij te doen hebben met een stoornis in de resorptie van het voedingsvet en niet zooals bv. bij pankreasaandoeningen met een stoornis in de splitsing. Wij vinden toch bij microscopisch onderzoek bijna nooit neutraalvet in de ontlasting maar wel talrijke naaldvormige kristallen van vetzuren of vetzure zeepen, soms vermengd met conglomeraten vetzure zeepen. In de gevallen waarin de verhouding van de gesplitste tot de ongesplitste vetten chemisch nagegaan is, is dan ook steeds gebleken dat de vetsplitsing bij spruw normaal was.

Ook in die gevallen waarin geen diarrhoe bestond, maar ik uit de andere verschijnselen (mondspruw en maagsymptomen) en uit de anamnese tot de diagnose spruw moest besluiten, waren er in de faeces altijd een zeer groote hoeveelheid vetzuurnaalden te vinden.”

Uit de Duitsche litteratuur worde het volgende vermeld:

RICHARTZ geeft van twee patienten over de faeces op: „Unter dem Mikroskop fällt zunächst die grosse Menge von Fetttröpfchen auf, Fettsäurenadeln waren in geringerer Quantität vertreten. Der hohe Fettgehalt des Stuhles wird noch deutlicher, wenn man eine Probe mit Aether extrahiert.”

Van het tweede geval: „Die Stühle geben makroskopisch wie mikroskopisch genau das bei Fall I geschilderte Bild, und denselben Gehalt an Fett.” Beide patienten vertoonden een duidelijke anaemie, die niet nauwkeurig omschreven wordt.

Onder de onderzoeken omtrent de veranderingen in de verhouding van het vet, de vetzuren en zeepen in vetontlasting na toevoeging in het voedsel van kalk en natrium bij verschillende aandoeningen, door HÖSSLIN en KASHIWADO, komt ook een geval van spruw voor. „Die Fettbilanz war annähernd folgende: Einnahme 172 gr. Fett, Ausgabe 83.49, Verlust 48.5%. Die Ausnützung des Fettes war schlecht, es wurde in Periode II fast 50% verloren. Die Fettspaltung war genügend wie die nachstehenden Zahlen für Neutralfett, Säuren und Seifen zeigen. Sie verhielten sich in Periode II (Ca Zulage) wie 20:26:54, in III (Mg Zulage) 14:33:53, in IV (Na Zulage) 15:60:21. Man erkennt wieder den deutlichen Einfluss der Ca und Mg Zulage auf die Menge der gebildeten Seifen. Fettgehalt des Trockenkotes 37.3–44.9%.”

JUSTI geeft van de faeces op: „Das Microbild wurde bij meinem Kranken von Fettsäurenadeln beherrscht. Zahlreiche einzelne oder zu Büscheln, seltener zu Drusen vereinigte feine langgestreckte, an den Enden spitze, häufig etwas geschwungene Nadeln erfüllten das Gesichtsfeld im unregelmässigen Durcheinander. Seltener als die Fettsäurenadeln waren die Seifen. In anderen Fällen mit intensiver Verseifung findet man statt der Fettsäurenadeln, vorwiegend die etwas kürzeren und plumperen Seifenadeln. Die Fetttropfen treten in nennenswerter Menge nur bei zu schneller Darmpassage auf. Die mangelhafte Fettresorption und die — nur bei zu schnellem Darmpassage gestörte — normale Fettspaltung ist aus dem mikroskopischen Bilde abzulesen.”

Hier worden tevens nog twee gevallen van AD. SCHMIDT opgegeven waarbij vetanalysen van de faeces gedaan werden. Van een patiënt bevatte de faeces 29.2% vet, in de gedroogde faeces was 47.1% vetverlies. Bij een tweede was er 27% vetverlies. Beide bepalingen geschieden bij melkdiët.

HALBERKAHN. „Im Durchnitt gingen pro Tag 15.34 bzw. 13.86 g. Fettsubstanz verloren, eine eben nicht grosse Menge, deren Abhängigkeit von der verzehrten Fettmenge allerdings nicht festgestellt wurde, so dass der Grad der Resorption nicht bekannt ist. Immerhin ist die ausgeschiedene Fettmenge wesentlich erhöht gegenüber der normalen Ausnutzung des

Milchfettes da FR. MILLER bei Erwachsenen einen Fettverlust von nur 1.5—7.5 g. im Mittel von 5 g. pro Tag fand. Und während bei gemischtem Kost normalerweiser der Fettverlust 6.8 % beträgt, steigt derselbe bei Sprue auf über 20 %, meist auf 40—50 %. Den Gehalt des Trockenkotes an Fettsubstanz fand ich zu 88.82 bzw 32.70 % im Mittel, bei Schwankungen zwischen 17.27 und 62.67 %. Den Wert der Fettspaltung im Mittel für das während der achttätigigen Periode ausgeschiedene freie Fett war 15.26 % Unverseifbares, 10.17 % Neutralfett und 74.27 % Fettsäuren, ein Verhältnis von 11.7:88.3." Ook wordt nog een poging gedaan om de onverzeepbare vetten, v.n. cholesterine, die per dag uitgescheiden worden, te bepalen, doch deze hangen van de voeding af, en er zijn nog eigenlijk geen cijfers hiervoor ter vergelijking.

W. FISCHER en VON HECKER. „Mikroskopisch fand sich stets im Stuhl viel Fett und zwar anfänglich vor allem in Form von Seifen und freien Fettsäuren, weniger als neutrales Fett. In den späteren Wochen überwog dann das Neutralfett zu ungunsten der Fettseifen. Hatte schon das makroskopische Bild, nämlich der schillernde silbergraue Stuhl auf vermehrten Fettgehalt des Faeces hingewiesen, so wurde die Annahme durch obige mikroskopische Untersuchung einwandfrei bestätigt."

SCHAEFFER. „Es werden täglich 2—3 Stühle entleert, meist in der Frühe, bald nach dem Erwachen. Der sehr helle und fettglänzende Stuhl sieht schaumig aus und ist mit Gasblasen durchsetzt. Niemals Schleimbeimengnung. Die Menge ist auffallend grosz, Konsistenz dickbreiig. Er riecht sauer, Reaktion sauer. Mikroskopisch enthält der Stuhl reichlich Fettreste." Later bij de 2e opname: „Hell und fettglänsend. Mikroskopisch, reichlich Fettreste, vorwiegend Fettsäurenadeln auch Neutralfett in geringerer Menge."

BIRT geeft vijf typische ziektegeschiedenissen uit Shanghai en noemt als een der hoofdsymptomen de eigenaardige bij de spruw behoorende diarrhoe.

„Diese Diarrhoen hatten das typische Ansehen eines Spruestuhles, waren von grauer und fettglänzender Farbe. Mikroskopisch mit besonders ungenügender Fettverdauung

sowie reichlichen Fettsäurenadeln." Van de 4 andere gevallen wordt nagenoeg hetzelfde in dezelfde woorden gezegd. Op het bloedbeeld is hier niet ingegaan.

Dezelfde schrijver bij de opnoeming der hoofdsymptomen in een stuk „*Amöben und Sprue*": „Stinkende lehmartige schaumige kopiöse Stühle, die mikroskopisch eine vollkommen ungenügende Fettverdauung zeigen."

DOLD. „Das Aussehen der Spruestühle weist auf eine beträchtliche Störung der Fettresorption. Die Resorption des Fettes ist von zwei Faktoren abhängig, von einem physikalischen Faktor, dem Grad der Emulgierung des Fettes und von einem chemischen Faktor, der Lipase. Die für die Fettaufnahme sehr wichtige Emulgierung des Fettes wird durch die Galle im alkalischen Darmsaft vermittelt. Wir haben allen Grund anzunehmen dass die alkalische Reaktion die Emulgierung befördert, die saure oder zu mindestens stark verminderte alkalische Reaktion, wie wir sie im Spruedarm haben, dagegen hemmt. Weiterhin wird auch die Lipase selbst in ihrer Wirkung durch die saure Reaktion des Darmsaftes beeinträchtigt werden, ein Umstand, der vielleicht rückwirkend die Drüsen, welche die Lipase sezernieren, zu einer Herabsetzung der Leistungen im Sinne der Inaktivitätsatrophie veranlasst."

Volgens DOLD moeten wij dus aannemen dat de zuurvorming primair is, die door verminderde emulgeering van het vet, inactiviteitsatrophie plus ontsteking (zie onder) van het pancreas, waardoor een verminderde secerneering der fermenten optreedt, aanleiding wordt tot een vetstofwisselingsstoornis.

„Dass es gefolge dieser Störungen in der Resorption lebenswichtiger Nahrungstoffe mit der Zeit zu Anämien (op den aard dezer anaemien wordt niet ingegaan) kommen musz, bedarf keiner weiteren Begründung. Es ist möglich ja wahrscheinlich dass diese Anämien nicht bloß durch den Hunger, sondern auch durch Resorption von giftigen Bakteriënprodukten veranlaszt sind".

DOLD staat n.l. op het standpunt dat door het overwoekeren van blastomyceten (LE DANTEC) of oidien (KOHLEBRUGGE),

monilia albicans (BAHR) of monilia X (ASHFORD), het normale evenwicht tusschen rottings- en gistings-bacteriën verstoord wordt en dat de zuur- en gasvormende gistingsbacteriën dus overwoekeren.

Toch, behalve deze verklaring van de stoornis in de vetstofwisseling uit deze veranderde reactie in den darminhoud, geeft hij aan dat door de overvloedige zuurvorming in den geheelen darmltractus een ontstekingverwekkende prikkel wordt gegeven, die het geheele darmslijmvlies in een chronischen toestand van ontsteking met opvolgende atrophie brengt, zooals men ze post mortem bij spruw vindt. Deze atrophie betreft echter ook de darmklieren, inclusief pancreas, en verklaart zoo op eenvoudige wijze het door BROWN klinisch vastgestelde defect aan alle drie de spijsverteringsfermenten en de voortschrijdende vermagering van den patiënt. Hier zij opgemerkt dat DOLD een der weinigen is, die poogt een verklaring van dit symptoom te geven; vandaar ook het iets uitvoeriger ingaan op zijn geschrift. Toch kunnen wij tegenwerpen: 1^o. dat de sectieverslagen zeer weinig positiefs aan den dag gebracht hebben en het geheel niet zeker is of deze atrophie bestaat, 2^o. dat het geheel niet vaststaat hoe het met de functie van het pancreas gesteld is. Zelfs zeer waarschijnlijk is dat er geen functiestoornis plaats vindt.

Samenvatting. Wij zien dus dat na de onderzoekingen van VAN DER SCHEER er weinig bijgedragen is tot nadere opheldering van dit symptoom; enkele vetanalysen van BOVAIRD, BARACH-MURRAY, BASTUDO en FAMULENER, PRATT en SPOONER, HALBERKAHN en SCHMIDT sluiten zich bij de oudere aan. Wel echter is er een betere appreciatie van het symptoom gekomen; bij alle aanhalingen vinden wij een duidelijke beschrijving in bijna nagenoeg dezelfde bewoordingen.

Een poging tot verklaring vinden wij slechts bij DOLD en bij HEATON.

D. *Experimenten, genomen ter vaststelling van een verband tusschen stoffen samenhangend met de vetstofwisseling, en anaemie.*

Ten einde omtrent den aard van de gesupponeerde stoffen, uit den darm bij lijders aan pernicieuse anaemie geresorbeerd, iets te weten te komen, zijn er verscheidene onderzoekingen gedaan.

Bekend is dat door den bothriocephalus latus een anaemie veroorzaakt kan worden, die zeer veel overeenkomst met de anaemie van de kryptogenetische pernicieuse anaemie vertoont. In 1898 zijn door TALLQVIST extracten uit deze wormen bereid en zijn hiermede honden gevoed. Daarna hebben FAUST en TALLQVIST bepalingen gedaan omtrent de werkzame bestanddeelen van deze extracten, en meenden zij dat dit een oliezure cholesterine-ester zou zijn. FAUST-SCHWINCKE wekten experimenteële anaemie op met oliezuur door voeding en injectie.

Laat ik echter alvorens verder eenige van de vele proeven en hypothesen op te noemen, waarvan bovengenoemde onderzoekingen de oorzaak zijn geweest, een nieuwere publicatie noemen n.l. RICHARD SEYDERHELM, die omtrent deze samenstelling van de giften van parasitairen aard naar analogie van het door hem aangetoonde „oestrine”, meent dat het „bothriocephaline” hiervoor aansprakelijk is, en kortweg schrijft: „Die schon seit längerem schwankende Theorie von der Rolle der Lipoide insbesondere der Fettsäureverbindungen bei der Genese der perniziösen Anaemie parasitären Ursprungs dürfte durch diese hier kurz geschilderten Resultate abgetan sein.”

Intusschen is hij op zijn beurt weer tegengesproken en zijn zijn proeven herhaald met geheel andere resultaten door MOSES en WARSCHAUER en door BUSSON en AUTOR, zoodat ik nog meen verder te mogen ingaan op eerstgenoemde onderzoekingen.

„Intraveneus werden door MEYERSTEYN met stearinezure en palmitinezure natrium dezelfde resultaten bereikt als met oliezure natrium. Hij sluit zich bij de vermoeding van FAUST, TALLQVIST, SCHWINCKE en FLURY aan, dat tusschen de anaemie door oliezuur veroorzaakt en storingen in de vetresorptie, een samenhang bestaat.

BERGER en TSUCHIYA dachten de plaats in het lichaam van het gesupponeerde gif met haemolytische werking in den darmwand en maakten extracten van het darmslijmvlies bij twee lijdens aan pernicieuse anaemie. Deze extracten die lipoiden bevatten, hadden 5—10 maal sterkere haemolytische werking dan lipoid uit normaal slijmvlies bij konijnen per os gegeven. Tegengesproken is dit echter door HIRSCHFELD, FRIEDBERGER en EWALD, die hetzelfde bij gezonde personen vonden.

Mogen wij nu echter uit deze proeven voor het grootste deel bij konijnen en honden gedaan en nog niet bij menschen herhaald, dergelijke verstrekkende conclusies trekken? Het bloedbeeld bij konijnen en honden verschilt normaal al zeer veel van dat van den mensch. Wel ontstaat een anaemie, maar toch niet zoo sterk uitgesproken, en bovendien is de vergelijking met het bloedbeeld der pernicieuse anaemie, wanneer men de tabellen opslaat van de bovengenoemde publicaties, wel eenigszins gedwongen.

Toch mag niet ontkend worden, dat deze onderzoekingen eenige van de eerste geweest zijn, die de hypothese hebben helpen vormen van een zeker verband tusschen haemolyse respectieve anaemie, en vetzurenresorptie respectieve stoornis in de vetstofwisseling; dat bovendien op deze hypothese vele andere onderzoekingen in verband hiermede zijn gedaan en dat in jongere geschriften men zich toch nog niet heeft vrijgemaakt van het genoemde veronderstelde verband.

Na deze genoemde oudere onderzoekingen die eigenlijk alle tegengesproken zijn, zullen ten bewijze van het laatste nog de volgende nieuwere onderzoekingen besproken worden.

R. BRINKMAN en A. VON SZENT GYÖRGYI toonen in „*De isolering van haemolytische stoffen uit normaal menschenbloed*” aan, dat door specifieke extractie met vetoplosmiddelen uit normaal bloed stoffen te isoleeren zijn, welke een sterk haemolytisch vermogen bezitten. Bovendien blijkt dat deze haemolytica uitsluitend uit hoogere vetzuren bestaan, n.l. een mengsel van verzadigde, weinig onverzadigde en sterk onverzadigde vetzuren.

In „*Over den toestand, waarin sterk haemolytische vetzuren in het normale bloed voorkomen*”, wordt door hen door middel van de

bepaling der oppervlaktespanning van bloed en serum aangetoond, dat de in normaal bloed aanwezige of opzettelijk toegevoegde vetzuren als calciumzeepen worden gebonden. Zeer waarschijnlijk is deze calciumverbinding eveneens de oorzaak van het verdwijnen van het haemolytische vermogen van stearinezuur, palmitinezuur en oliezuur in serum. Voor linoleenzuur is deze calcium-inactivering niet aanwezig; daarmede zal het haemolytische karakter dezer stof in serum veel grooter worden.

Terloops zij opgemerkt dat deze inactivatie van haemolytische stoffen door calcium zeer belangrijk is in verband met het symptoom der tetanie bij spruw, waarop nog terug gekomen wordt.

Samenvatting: Wij zien dus dat in de laboratoriumproeven aanknoopingspunten te over zijn om een samenhang tusschen vetstofwisselingsstoornis respectieve producten met deze samenhangend, en anaemie aan te nemen. Niettemin zijn de meeste verouderd en tegengesproken (SEYDERHELM). Alleen zijn nog zeer nieuw de proeven van BRINKMAN omtrent het linoleenzuur en de kalkinactivatie der andere gedachte schadelijke vetzuren.

E. Ziektebeelden, waarbij een verband is gedacht tusschen stoffen samenhangend met de vetstofwisseling, en anaemie.

Een samenhang tusschen anaemie en resorptie van stoffen, die in verband staan met de vetstofwisseling, is in de kliniek eveneens herhaaldelijk gedacht.

Naar aanleiding van eenige gevallen (3 patiënten) van chronische pancreatitis, waarbij anaemie optrad, anaemie niet van secundaire natuur, maar zooals aangegeven wordt samen te hangen met den pancreas zelf, bovendien van haemolytischen aard en in één geval typisch pernicieus, wordt het verband tusschen de chronische pancreatitis en de anaemie door CHOVSTEK allereerst gezocht in abnormale vetstofwisseling. In één geval wordt herhaaldelijk het voorkomen van neutraal vet in de faeces genoteerd; dit is tevens het geval met het pernicieuse anaemische bloedbeeld.

Bovendien wordt er behalve de oude verklaring van het gesorbeerde oliezuur een rechtstreeksche rol van het pancreas bij het ontstaan van zware anaemie en pernicieus anaemische bloedbeelden gedacht. Hier is dus het pancreas èn voor de vetstofwisselingsstoornis èn voor de anaemie aansprakelijk gesteld. Doch de rol van het pancreas bij anaemie is vaag en weinig bekend.

GOUDSMIT beschrijft een patiënt met diabetes en anaemie, waarbij het ziektebeeld ook na lijkopening niet past in het kader der gewone pernicieuse anaemie, niet mag beschouwd worden als een gewone haemolytische icterus en niet kan gerangschikt worden onder den gewonen diabetes mellitus, maar waar, om de pathogenese van het ziektegeval te verklaren, een stoornis in de vetstofwisseling te hulp geroepen wordt.

Het bloedbeeld van het ziektebeeld der geitenmelkanaemie is vergeleken met dat van de pernicieuse anaemie. Voor de pathogenese worden volgende mogelijkheden gedacht.

Bij BLÜHDORN vindt men de meening van CZERNY dat de overtollige zuren, die t.g.v. het sterke alkaliverlies met de kalkzeepontlasting bestaan blijven, het bloed actief beschadigen kunnen.

STOELZER zoekt de oorzaak der anaemie in het ongeveer 8 maal meer vetzuren bevatten der geitenmelk dan moedermelk en als gevolg daarvan de resorptie van de schadelijke capron-, capryl- en caprinezuren.

BROUWER neemt aan dat in geitenmelk het vet aansprakelijk gesteld moet worden voor de schadelijke werking, maar tevens aan de hand van eigen onderzoekingen omtrent het vetgehalte van geitenmelk, dat van de patiëntjes met geitenmelkanaemie niet zeker is dat zij zoo vetrijke melk gebruikten en dat dus het feit dat het vetgehalte van de geitenmelk de oorzaak zou zijn, ook in de toekomst opnieuw aan de waarheid zou moeten getoetst worden.

Hier zij opgemerkt, dat daar de bloedbeelden van bovengenoemde ziektebeelden steeds met dat van de pernicieuse anaemie worden vergeleken en dit voor Indische spruw ook steeds is gedaan, waar dan bij komt dat er bij spruw ook een stoornis in de vetstofwisseling bestaat, wij dus eveneens, be-

halve het bloedbeeld, ook wat betreft dit laatste symptoom, genoemde ziektebeelden analoog mogen beschouwen.

GLANSMANN geeft een verklaring bij de pathogenese der alimentaire anaemie, die dieper op bovengenoemd verband tusschen vetstofwisseling en anaemie ingaat. De darmepitheliën synthetiseeren de opgenomen vetzuren en zeepen in niet meer haemolytisch werkende neutraalvetten. Bij te grooten aanvoer of bij functionneele zwakte van het darmepitheel lijdt deze synthese en het komt tot een te grooten overgang van haemolyseerende vetzuren en zeepen in de circulatie. De beschadigde erythrocyten geven via milt en lever hun kleurstof af, die tot galkleurstof veranderd wordt. Bovendien zijn de roode bloedlichaampjes ook de bron voor de overige galbestanddeelen, n.l. galzuren, het cholesterine en lecithine. Het komt t.g.v. dit mechanisme geheel automatisch tot een vergroote galsecretie, die zoolang duurt als de resorptie van nieuwen vettoevoer duurt. De beteekenis van de vermeerderde galsecretie berust hierop dat de galzure zouten, het cholesterine en lecithine, vetzuren en zeepen in oplossing houden en op deze wijze de resorptie der vetten mogelijk maken. Het organisme moet zijn vet ten koste van zijn eigen roode bloedlichaampjes verkrijgen.

Hier zij in 't bijzonder op de mogelijkheid van de functionneele vermindering van het darmepitheel gewezen, zoodat wij niet gebonden zijn bij deze verklaring van het verband tusschen anaemie en vetstofwisseling, aan den te grooten aanvoer van het vet, maar zonder dit laatste dus eveneens dit verband kan optreden, en dan verklaard kan worden door de verminderde functie van het darmepitheel.

F. *Ziektebeelden die analogiën met de Indische spruw vertoonen.*

Op het eerste gezicht lijkt het ver gezocht om bij de *koe-melkvoedingsstoornis* bij zuigelingen, analogiën te zoeken voor de Indische spruw.

GORTER noemt onder *alimentaire oorzaken* van anaemiën de

anaemie, die optreedt bij zuigelingen of kinderen tot 2 jaar na koemelkvoeding of overvoeding met koemelk en die onvoldoende verklaard wordt door ijzertekort. Ik heb hier echter meer het oog op de latere gevolgen van deze koemelkvoedingsstoornis, want behalve een anaemie kan er een *gewichtsstilstand* optreden. De *ontlasting* heeft bij deze storing een typisch aspect: wit, droog en brokkelig en bestaande uit kalkzeepen. Men kan de *atrophie*, waartoe de koemelkvoedingsstoring eveneens aanleiding kan zijn, onderscheiden naar het stadium waarin de ziekte verkeert, en hoe deze zich heeft ontwikkeld: een gewone atrophie „*atrophie simple*” die zich geleidelijk heeft ontwikkeld, en een atrophie doordat het patiëntje telkens erg in gewicht is afgevallen en heftig ziek is geweest, waarvan het zich telkens eenigermate met moeite heeft hersteld; de laatste stadia van de ernstige vormen van atrophie noemt men „*atrophie cachectique, decompositie*”. Van invloed zijn op het ontstaan van de voedingsstoringsen, 1°. *vroegere voedingsfouten*; 2°. *intercurrente infecties*; 3°. *constitutie*.

Als oorzaken van *tetanie* wordt opgegeven, dat het van de verschillende voedingsstoringsen vooral koemelkovervoeding is die in de voorgeschiedenis gevonden wordt; bovendien is zij vaak het gevolg van langdurige *diarrhoe*.

De verklaring van den gewichtsstilstand bij kinderen, die bij koemelkovervoeding ziek worden, niet meer groeien, hoewel de ontlasting niet dun is en het boven beschreven typische aspect vertoont, heeft STEINITZ gemeend te moeten zoeken in een *negatieve kalkbalans*, die optreedt doordat de *vetzuren*, die uit het vet gevormd worden, de kalk aan het lichaam onttrekken. Daar geen enkel anorganisch bestanddeel kan gemist worden, als het kind wil blijven toenemen in gewicht, blijft de groei uit. STEINITZ vond dan, dat deze invloed van het vet berustte op een verandering van de wijze, waarop de alkaliën werden uitgescheiden; met de ontlasting werden veel meer, met de urine veel minder alkaliën uitgescheiden in de vetperiode dan tijdens vetvrije voeding.

Men meende nu een tijd lang, dat het primaire van een en ander was een resorptiestoring van de vetzuren, waardoor de alkaliën werden gebonden en de resorptie daarvan werd belet.

Maar dit is stellig niet juist, want de hoeveelheid kalk is vele malen grooter dan deze zou zijn, als alleen vetzuren de kalk zouden hebben vastgelegd. Ook de voorstelling, dat de resorptie der alkaliën door het vet slechter was, bleek onjuist, want van de kalk en alkaliën, die men in de faeces vindt, is slechts een klein deel van het voedsel afkomstig, het grootste deel op den darmwand uitgescheiden.

Toch was er een ander verschijnsel bekend geworden, dat in overeenstemming was met de opvatting van een vermeerderde vetzuurvorming in den darm als oorzaak van een grooter alkali-uitscheiding met de faeces. FREUND had n.l. gevonden dat tijdens de vetrijke voeding meer phosphorzuur werd uitgescheiden met de urine en minder met de faeces en dit was toegeschreven aan het onttrekken van calcium door de binding aan vetzuren, zoodat er minder onoplosbaar calciumphosphaat kon ontstaan. Daarom werd er meer phosphorzuur geresorbeerd en meer met de urine afgescheiden. De verhoogde calcium- en magnesiumuitscheiding is dus niet het gevolg van een veranderde splitsing van de vetten, maar heeft andere oorzaken, die onbekend zijn.

Een interessant voorbeeld van het onderlinge verband tusschen de verschillende bestanddeelen van het voedsel is het onderzoek van STOLTE, die heeft aangetoond dat van vet veel grooter hoeveelheden worden verdragen, naarmate er meer kalk in het voedsel aanwezig is.

Resumeerend hebben we dus een alimentaire oorzaak van anaemie met gewichtsstilstand, atrophie en decompositie, beïnvloed door voedingsfouten, infecties en constitutie, gecompliceerd en aanleiding gevend tot tetanie en waarvan de pathogenese gezocht wordt in een negatieve kalkbalans, welke misschien veroorzaakt is door, in ieder geval samengaat met kalkzeepen en vetzuren in den darminhoud; geen vermogen tot vetaanmaak, post mortem een sterke atrophie en geringe ontwikkeling van het vetweefsel.

Van de veronderstelde negatieve kalkbalans, bij deze aandoening uitgaande, kunnen wij als punt van vergelijking het symptoom van de tetanie bij spruw hieraan analoog beschouwen.

Dit symptoom is aangegeven door CANTLIE, VAN DER SCHEER,

KOOLEMANS-BEYNEN, BASSETH-SMITH, BOVAIRD, BARACH en MURRAY, en SCOTT.

Bij CANTLIE vinden wij: „Within the past 18 months I have met with 6 cases of muscular spasm of a general and severe character in cases of sprue of long duration and when accompanied by pronounced anaemia.” Hier wordt nog een geval van HARRISON opgegeven.

Bij BASSETH-SMITH vinden we het geval waarvan het bloedbeeld ook genoteerd is: „The chief interest in the case lies in the severe attack of tetany which came on late in the disease from no apparent cause other than some intestinal irritation.”

Bij BOVAIRD vinden we een geval waarvan het bloedcalcium tusschen 7 en 6.6 mgr. per 100 cM³., ondanks calciumlactaat-toediening per os, schommelde. Vervolgens een ander geval, waarvan gezegd wordt: „Repeated analyses of the blood during the period of tetany showed a blood calcium ranging from 8—6.5 mgr. per 100 cM³., the normal being from 9—11 mgr. Two intravenous infusions of 0.2 percents calcium lactate solution were given with subsequent determinations of the bloodcalcium. To our surprise no material increase in the bloodcalcium was found.”

Bij BARACH en MURRAY, die dit geval van BOVAIRD uitwerkten, wordt opgegeven dat na de eerste intraveneuse kalktoediening 8.3 mgr. werd gevonden. Na de tweede bleef het gehalte hetzelfde (6.5 mgr.). Een derde maal werd 7.5 mgr. gevonden. Zij gaan dan verder: „A diminished concentration of calcium in the blood has been shown to produce tetany, and in the case under discussion the lack of this element was demonstrated by analyses of the blood. According to VON NOORDEN, calcium is absorbed in the upper part of the small intestine, combined with phosphoric and carbonic acids, but more especially with fatty acids in the form of soaps. Sprue patients however, and many stool examinations proved it in this case, cannot readily digest fats. Is it not conceivable then, that calcium was carried on with the fats, and that its absorption through the diseased intestinal mucosa was insufficient to maintain the proper balance? Calcium is mostly excreted into the large bowel, and in the present instance, owing to the

prolonged intestinal irritation lasting over six or more years, the excretory rate of the substance by this outlet, may be abnormally increased. Such abnormal elimination would have tended to disturb still further the calcium equilibrium."

SCOTT hecht zeer veel waarde aan de voeding in de landstrecken waar spruw voorkomt. Uit de voeding als oorzaak wordt besloten tot een vermindering in de spijsvertering, dyspepsie, gisting catarrh en intestinale toxaemie, hetgeen eveneens den groei van organismen bevordert. Door de veranderde reactie in den darminhoud ontstaat via het secretine een stimulatie van het pancreas en secundair een stoornis in de balans der endocrine klieren, speciaal de parathyreoideae.

In dit alles is wel veel aannemelijks, zelfs vinden we iets dergelijks bij DOLD.

SCOTT behandelt zijn patiënten (10 gevallen) met calcium lactate en parathyreoid extract met zeer veel succes, snellere genezing en langer uitblijven van recidief. Er wordt een stoornis in de kalkstofwisseling aangenomen: „Evidence of Errors in Calcium Metabolism. This term is preferable to „Calcium deficiency” because in the majority of cases in which blood calcium estimations were carried out the total calcium content was approximately normal. The „ionic” calcium of the blood becomes deficient in cases where chronic toxaemia is present and this is what, in my belief occurs in sprue. The striking factor common to the tetany, cramps, oedema (in severe cases), the loss of weight, excess of excretion of calcium salts in the faeces, the ulcerative condition of the alimentary tract is their relation to deficiency or faulty metabolism of calcium”.

Hier zij op te merken dat door de onderzoekingen van GROVE en VINES en tevens van FREUDENBERG en GYÖRGY gebleken is dat voor het ontstaan van het tetanie-complex de geheele hoeveelheid kalk, die in het bloed en de weefsels aanwezig is, geen rol speelt, maar wel de wijze waarop de Ca-ionen gebonden zijn. Bezien we deze laatste aanhalingen nader, dan blijkt dat er genoeg redenen zijn om een stoornis in de kalkstofwisseling bij spruw wel te mogen aannemen.

Bij BARACH-MURRAY (BOVAIRD) dus meer een verklaring voor

het te veel uitscheiden van de kalk als ook is aangegeven bij de koemelkvoedingsstoring bij zuigelingen.

Bij SCOTT een heele theorie omtrent de kalkstofwisselingsstoornis afhankelijk van een stoornis in de afscheiding van de glandulae parathyroidae, samenhangend met een stoornis in de balans tusschen de afscheidingen van andere endocrineklieren, in het bijzonder het pancreas, een en ander zeer sterk beïnvloed door de voeding. Hier zij echter op te merken dat bij BARACH-MURRAY er op gewezen wordt dat er waarschijnlijk andere verhoudingen zijn dan bij het kalktekort, afhankelijk van een veranderde afscheiding der bijschildkliertjes.

Nadat wij nu deze kalkstofwisselingsstoornis aan een vergelijking met die t. g. v. koemelkvoedingsstoornis onderworpen hebben, kunnen we de alimentaire anaemien der zuigelingen beschouwen analoog aan de Indische spruw.

We hebben als het „*alimentaire*” de voorstelling van SCOTT, waarnaast staat dat in de literatuur de andere voeding in de tropen, de voeding der beter gesitueerden onder de aetiologie genoemd worden. „*Atrophie*” en „*cachexie*” komen bij spruw voor. Op de ontwikkeling hebben „*doorgemaakte infecties*” invloed. Doorgemaakte amoebendysenterie en appendicitis zijn zelfs als zelfstandige theorieën voor de aetiologie verkondigd. „*Constitutie*” wordt ook als van invloed bij de ontwikkeling der spruw geacht. „*Vroegere voedingsfouten*” zijn reeds genoemd. „*Post mortem*” doen zich geen typische vondsten voor, maar algemeene vondsten van atrophie, anaemie, inanitie en cachexie.

De chronische darmstoringen zijn door alimentaire factoren toch zeer zeker te beïnvloeden, zoodat het van de chronische darmstoringen met anaemie door auto-intoxicatie van uit het darmkanaal nu niet zoo'n groote sprong is naar de alimentaire voedingsstoringen met anaemie.

In GORTER lezen wij eveneens: „Men zou ook de anaemien, die optreden bij chronische darmstoringen, indien deze van alimentairen oorsprong zijn, onder de alimentaire oorzaken van anaemie kunnen rangschikken”.

Dit nu kunnen wij eveneens op de spruw toepassen. Hier hebben we een chronische darmstoring, waarbij wij aan de alimentaire oorzaken meer of minder waarde kunnen hechten,

doch er zijn hypothesen omtrent de aetiologie die op deze alimentaire oorzaken gebaseerd zijn.

De overgang van de chronische darmstoring uit onbekende oorzaken, met anaemie tengevolge van auto-intoxicatie uit het darmkanaal, naar de chronische darmstoring uit alimentaire oorzaken, beïnvloed door doorgemaakte infecties en constitutie is niet zoo'n groote overgang. Deze chronische darmstoring gaat samen met anaemie, vetstofwisselingsstoornis en calciumstofwisselingsstoornis.

Eenige hoofdsymptomen dus, die beide ziektebeelden gemeen hebben.

Een ander ziektebeeld waarbij we analogien kunnen vinden, is het „*intestinaal infantilisme*” of „*coeliac disease*”. Ik zal niet de oorspronkelijke literatuur omtrent dit onderwerp trachten te bespreken, aangezien dit door het voortreffelijke overzicht van SCHAAP volmaakt overbodig zou zijn. Volgens GEE komt de ziekte (coeliac disease) ook wel voor bij volwassenen die van uit Indië, waar men van „diarrhoea alba” of „diarrhoea chylosa” spreekt, naar Engeland zijn teruggekeerd. Van GIBBONS wordt aangehaald: „Tegen de meening dat morbus coeliacus en Indische spruw identiek zouden zijn, komt GIBBONS op en wel op grond van de pathologisch anatomische veranderingen, die bij spruw gevonden, bij morbus coeliacus gemist worden.”

Mijnerzijds zij hier opgemerkt, dat waar het nu nog belangrijk schijnt een geval van Indische spruw op zijn pathologisch anatomische vondsten te bestudeeren, er niet te veel waarde aan de feiten hieromtrent bekend in 1889, mag gehecht worden.

In 1903 beschrijft CHEADLE 5 gevallen van morbus coeliacus, die hij rangschikt onder het opschrift „Acholia”. Als voorbeelden van „acholia” worden genoemd de morbus coeliacus bij kinderen, bij volwassenen de diarrhoea alba en spruw. Meer uitvoerig wordt nu, aan de hand van 5 gevallen, de morbus coeliacus beschreven met er naast een typisch geval van spruw, waarbij op de groote gelijkenis dier beide ziekten gewezen wordt. CHEADLE vestigt de aandacht op het hooge vetgehalte der faeces, waarover zijn voorgangers zwegen; hij deelt de uitkomsten mede van eenige vetanalysen, die bij morbus coeliacus (20—63 % in droge faeces) en spruw (3—4 % normaal) verricht werden.

Een en ander doet hem ertoe besluiten, zoowel bij morbus coeliacus als bij spruw een functiestoornis van de lever en misschien ook van het pancreas aan te nemen.

P. MANSON-BAHR zegt: „Sprue is possibly identical with a chronic disorder of childhood known as GEE's coeliac diarrhoe, which may result in impairment of growth and of development. This illness recently investigated by STILL, is characterised by diarrhoe and by profuse pale fermentating and offensive stools”.

In de Amerikaansche en Deutsche literatuur wordt volgens SCHAAP niet op deze overeenkomst gewezen. In de spruw-litteratuur is mij niet opgevallen, dat op deze overeenkomst werd gewezen. Welke zijn nu deze punten van overeenkomst? Het geheele ziektebeeld van den morbus coeliacus te bespreken is niet wel doenlijk. Ik haal hier aan: „zoowel door GEE als door HERTER en door HEUBNER wordt naast de groeistoornis het aspect der faeces het meest op den voorgrond tredend symptoom der ziekte genoemd. Dat het hooge vetgehalte aansprakelijk moet worden gesteld voor het typische uiterlijk der ontlasting, dat dus de steatorrhoe een hoofdsymptoom is van het intestinaal infantilisme wordt door alle onderzoekers, zoowel door de Engelschen, als door HERTER en door HEUBNER bevestigd. Het steatorrhoisch karakter komt het duidelijkst uit in de beschrijvingen, die de Engelschen van de faeces bij morbus coeliacus geven. Ik breng nog eens de schildering van GEE uit 1888 in herinnering.

„Loose, not formed, but not watery, more bulky, than the food taken would seem to account for, pale in colour, and if devoid of bile; yeasty, frothy, an appearance probably due to fermentation looking very much like oatmealporridge or gruel, the hue sometime more yellow, otherwhile more drab.” Anderen weer vergelijken de faeces met „a mass of white paste or white paint”, en wat spreekt voor het typische uiterlijk, velen, te beginnen met GEE, wijzen op de groote gelijkenis die er bestaat tusschen de ontlasting bij morbus coeliacus en die bij spruw.

De reactie van de faeces is meest duidelijk zuur. Microscopisch onderzoek toonde overwegend vet en vetzuurbolletjes aan, slechts spaarzaam vetzuurnaalden in de 3 gevallen van SCHAAP. Anderen weer wijzen op het overwegend voorkomen van vetzuurnaalden of zeepkristallen.

Het is zeer waarschijnlijk, dat de vetinsufficiëntie van het intestinaal infantilisme in tal van gevallen met koolhydraat-insufficiëntie gepaard gaat. De Engelschen en Amerikanen hebben door al te veel hun aandacht te bepalen tot de steatorrhoe alleen, waarschijnlijk over het hoofd gezien, dat tal van hun patienten ook aan koolhydraatinsufficiëntie leden. Er blijkt uit SCHAAP's onderzoekingen, zooals door anderen ook is aangetoond, zeer duidelijk, dat de vetresorptie bij deze ziekte over het algemeen belangrijk gestoord is, ondanks het feit dat de vetsplitsing meestal volledig heeft plaats gevonden. Zijn patienten verloren 20—56 %, 21—29 % en 23 % van het toegevoerde vet. SCHAAP gaat dan verder met te zeggen: „De stoornis in de koolhydraatvertering treedt eerst op, eenerzijds wanneer het dieet zeer rijk aan vet is, anderzijds ook onafhankelijk van de vetinsufficiëntie, wanneer het voedsel een overmaat koolhydraat bevat. Toch heeft VAN DER SCHEER redenen om te vermoeden, dat de koolhydraatresorptie gestoord is bij de Indische spruw.” Wat nu de kalkstofwisseling betreft wordt opgegeven, dat 17.43 en zelfs 63 % van de opname verloren gaat. In hoofdzaak gaat de kalk langs het darmkanaal verloren, de kalkuitscheiding met de urine is zelfs verlaagd. Over de oorzaken van het belangrijke kalkverlies met de faeces kan geen verklaring gegeven worden.

Onder de complicaties wordt tetanie opgegeven, ook onder de patiënten van SCHAAP.

Resumeerend: Beide ziekten hebben de jarenlang durende vetdiarrhoe, den opgezetten buik, de algemeene vermagering en lichaamszwakte gemeen. Zoowel bij spruw als bij morbus coeliacus kan de ontlasting tijdelijk haar karakteristiek uiterlijk verliezen, bij beide ziekten geeft de pathologische anatomie over het algemeen geen verklaring voor de tijdens het leven waargenomen verschijnselen. Ook de anaemie hebben beide ziekten gemeen.

SCHAAP schrijft hieromtrent: „Wel is waar, is deze bij morbus coeliacus van lichter graad en vindt men steeds een lagen kleurindex, terwijl de anaemie bij spruw vaak het type der pernicieuse nadert, het voorkomen van een lichte anaemie met lagen kleurindex bij spruw schijnt echter ook geen zeldzaamheid te zijn (SCHILLING). Het bloedbeeld vertoont

geringer veranderingen dan men op grond van de bleekheid van huid en slijmvliezen zou verwachten. In de literatuur zijn bij 12 patiënten opgaven over bloedonderzoek. In al die gevallen was het haemoglobine-gehalte relatief meer gedaald dan het aantal roode bloedlichaampjes, de kleurincides waren dan ook steeds kleiner dan 1. Als laagste waarde is opgegeven 22 %. Laagste aantal vertoonde een patiënt van SCHAAP met 3.5 miljoen. Aantal leucocyten normaal. Het percentage der lymphocyten nu en dan wat aan den hoogen kant. Eén keer vond men op 200 erythrocyten 1 normoblast en een ander maal 6 % myelocyten." SCHAAP geeft voor zijn gevallen de volgende cijfers: 3.8, 4.5 en 3.5 miljoen. Leucocyten 7000, 8900, 6200. Lymphocyten 40, 38 en 50 %. Hgl: 47—85, 70 %. Lichte anisocytose en geringe poikilocytose. SCHAAP wijst niet op de overeenkomst die er is in de kalkstofwisselingsstoornis.

Als belangrijk verschil geeft SCHAAP op, dat men de typische tongveranderingen van de spruw in de groote meerderheid der gevallen bij morbus coeliacus mist. Er worden echter toch enkele hoogst zeldzame gevallen van STILL, SCHICK-WAGNER opgegeven met gladde atrophische tong, chronische glossitis met spiegelglad oppervlak. De laatsten beschrijven een gladde atrophische roode tong die slechts spaarzaam met papillen bezet was, n.l.: „In one case only, the case in which the disease was still present at 17½ years, there was a chronic glossitis. I would lay some stress upon this occurrence of severe chronic glossitis for it bears upon a point which I want to consider now, the resemblance of coeliac disease to sprue." Bovendien is het volgende geval interessant, eveneens van STILL.

„The child was born in India, where at the age of 9 months she began to suffer with coeliac disease, which she still had when she first came under my care at the age of 5¾ years. The child was a most typical case of coeliac disease; the mother was at the same time ill with sprue, also acquired in India and was under treatment by some of the authorities for tropical disease. Clearly the identity of these disorders cannot be affirmed untill a specific cause common to both has been established, but in the meantime the clinical resemblance is, I would submit sufficiently striking to justify raising the question."

Daarna worden de cijfers omtrent de vetstofwisseling van VAN DER SCHEER en SCHMIDT en VON NOORDEN bij spruw aangehaald en op de overeenkomst van deze cijfers bij de morbus coeliacus gewezen. Hier zou ik nogmaals het geval van „niet tropische spruw” van SCHAEFFER willen noemen, waarvan het bloedbeeld en de steatorrhoe reeds aangehaald zijn. Naast deze vonden het volgende:

„Kleines zartes Mädchen (21 Jahr 1921) in stark herabgesetzten Ernährungszustand. Das Körpergewicht beträgt 37 Kg., bei einer Größe von 1.60 M. Es besteht erhebliche „Hintälligkeit”, 1918 „ruhrähnliche” Erkrankung.”

Er werd wel aan spruw gedacht, maar deze diagnose werd niet gemaakt daar er geen tongveranderingen en aphtae waren.

Bij een tweede opname, een jaar later: „Die Zunge ist auffallend klein und dünn, glatt, glänzend. Die Papillen sind verschwunden. An der Spitze und an den Rändern sind einzelne entzündlich gerötete Stellen zu sehen. Wiederholt traten typische Aphten an der Wangenschleimhaut und an der Lippen Schleimhaut auf.”

Wel meen ik dat men dit geval met even veel recht een „niet tropische spruw” als wel een „morbus coeliacus op lateren leeftijd” zou kunnen noemen.

Niet tropische spruw zou van uit dit oogpunt bekeken een schakel vormen tusschen de Indische spruw en den morbus coeliacus.

Bovendien zou ik erop willen wijzen:

1^o. wat betreft het bloedbeeld, is het een vaststaand feit, dat de bloedbereidende organen van kinderen anders reageeren op schadelijke invloeden dan die organen van volwassenen.

2^o. wat betreft de tongsymptomen bij spruw, wordt het „zelden voorkomen” opgegeven: „Die Zungenerscheinungen zeigen einen ausgeprägt flüchtigen Charakter. Daneben kommt es vor, dass sich mehrere Tage oder Wochen hineinschieben, wo die Zunge vollkommen normal aussieht und zu keinerlei subjektiven Beschwerden Veranlassung gibt (VAN DER SCHEER).” Er is dus meer in dit symptoom een gradueel dan wel een principieel verschil.

3^o. wat betreft de groeistoornis, zij eerst gewezen op het

optreden van de coeliac disease, waarbij geen groeistoornis maar meer ondergewicht optreedt, terwijl toch het symptomen-complex op goede gronden tot de coeliac disease wordt gerekend.

R. MILLER and H. PERKINS. „The non diarrhoeic form resembles the classical type in most particulars, but it must be emphasised that it resembles (and indeed constitutes) a mild variety of the disorder. There may be some retardation of growth, or more commonly, merely, a failure to gain any weight even for months at a time. My contention that these non diarrhoeic cases are true instances of coeliac disease has been supported by two main lines of argument. First I have demonstrated that in them, as in the classical type of the disorder, the essential feature is the excessive fat wastage in the stools. Secondly, I have shown that cases of the classical form of the disease during their most favourable phases, pass stools which in appearance and on analysis are exactly similar to those passed by the non diarrhoeic cases throughout their course. I therefore conclude that the cases here described are truly cases of coeliac disease in a mild but persistent form.” Er wordt 20—25 % vet in de droge faeces opgegeven.

Het spreekt van zelf, alzoo SCHAAP, dat deze lichte gevallen van morbus coeliacus moeilijk te herkennen zijn, omdat het uiterlijk der ontlasting het lijden niet verraaft. Zekerheid krijgt men alleen nadat het chemisch onderzoek aangetoond heeft dat de vetresorptie gestoord is.

Hiermede zouden wij die spruwgevallen kunnen vergelijken, waarbij langdurig schijnbare gezondheid bestaat en waar toch de chemische analyse op de microscopische vondsten gedaan, een gestoorde vetresorptie aantoonde.

Deze groeistoornis die tot nog toe vrij algemeen, ook door HERTER, aan ondervoeding wordt toegeschreven, wil SCHAAP uit toxische invloeden verklaren. Ook zouden diezelfde toxische invloeden eenigszins kunnen verklaren hoe het komt dat bij overigens gelijk vetverlies in sommige gevallen (intestinaal infantilisme) belangrijke groeistoornis optreedt, terwijl in andere gevallen (congenitale steatorrhoe) niet alleen de groei normaal voortschrijdt, maar ook elk verschijnsel van ziekte ontbreekt.

Deze toxinen zouden dan bij den morbus coeliacus groeistoornis, bij de non-diarrhoeische vorm ondergewicht en bij de niet tropische en tropische spruw tot inanitie en cachexie leiden, hierbij dus weer (hoewel geenszins willende beweren dat groeistoornis, ondergewicht, inanitie en cachexie dezelfde processen zijn) een andere reactie veronderstellend van het kinderlijk dan van het oudere organisme op deze toxische invloeden.

G. Biologisch-chemische onderzoeken ter vaststelling van een verband tusschen stoffen samenhangend met de vetstofwisseling, en anaemie.

Er zijn echter nog andere stoffen, die niet zoo ver van de vetten respectieve de stoffen, betrokken bij de vetstofwisseling, afstaan en die een belangrijke rol bij de haemolyse van roode bloedlichaampjes verondersteld worden te spelen en een punt van tal van onderzoeken bij anaemiën hebben uitgemaakt, nl. de lipiden. (Phosphatiden: lezithin; en stearinen: cholesterine.)

Om een denkbeeld van de rol van deze stoffen te krijgen, zou ik het door OLOF HAMMARSTEN opgegevene willen noemen: „Das Cholesterin gehört zu den sog. Lipiden, denen man eine grosse Bedeutung als Bestandteile der äusseren Hülle der Erythrozyten und der Zellen überhaupt zuerkennt. Das Cholesterin ist auch von groszem Interesse indem es die Hämolyse durch gewisse Stoffe hemmt oder aufhebt und also eine gewisse Schutzwirkung im Tierkörper entfallen kann. Das Cholesterin und die Phosphatide kommen auch wie es scheint immer nebeneinander in tierischen Organismen vor und zwar, wie ANDRÉ MAYER und GEORGE SCHAEFFER gezeigt haben, in einer ziemlich konstanten Relation, welche sie als den lipozytischen Koeffizienten (Coefficient lipocylique) Cholesterin: Totalfettsäuren bezeichnen. Die Fettsäuren bedeuten jedoch in diesem Falle nicht nur die Fettsäuren der Phosphatide welche man nicht leicht gesondert bestimmen kann, sondern auch die ge-

samen durch Saponifikation erhaltenen Fettsäuren des Organfettes. Der Organismus ist wie es scheint bestrebt, diese Koeffizienten konstant zu erhalten, was wohl in naher Beziehung zu dem zwischen Cholesterin- und Phosphatid-Wirkung bestehenden Antagonismus steht. Dieser Antagonismus kommt namentlich in der serologischen Hämolyse aber auch unter anderen Verhältnissen zum Vorschein, und in neuester Zeit haben R. BRINKMAN und E. VAN DAM gezeigt, das die Relation Cholesterin: Lecithin (Phosphatid) als eine wichtige zelluläre Konstante aufzufassen ist, von welcher die Resistenz der Blutkörperchen, die elektrische Isolation der Zelle, die Ionenpermeabilität der Zelloberfläche und auch wie schon MAYER und SCHAEFFER gezeigt haben, der Wassergehalt des Gewebes abhängig sind."

W. HUECK en L. WACKER wijzen er op, dat voor een goede stofwisseling der vetten een voldoende hoeveelheid cholesterine zou moeten aanwezig zijn op de volgende gronden:

1°. In alle dierlijk vet komt steeds cholesterine voor.

2°. Toegediend cholesterine komt na de resorptie in het bloed voor een groot deel als vetzure ester te voorschijn. Het cholesterine eischt dus een groote hoeveelheid vetzuren voor zich op.

3°. Het kunstmatig toevoeren van het cholesterine door middel van de voeding leidt niet slechts tot een cholesterinaemie, maar er wordt tegelijkertijd een stijging van de overige lipoiden in het bijzonder van de vetzure phosphatiden bereikt.

4°. De cholesterine-spiegel kan echter ook omhoog gaan door rijkelijken toevoer van voedingsvet.

BLOOR bestudeert de verandering in de bloedlipoiden bij honden, dien hij vetvoeding geeft. Het bloed en het plasma worden geregeld onderzocht op totaal vet (vetzuren plus cholesterine), cholesterine en lecithine.

Er blijkt een verband te bestaan tusschen lecithine en normaal vetmetabolisme.

Eene aanvulling van de proeven van BLOOR vormen die van VERHOEF. Er blijkt, dat bij vegetarisch levende Europeanen misschien de cholesterine-spiegel in het bloed iets lager is dan bij niet-vegetarisch levenden. Het verschil is echter gering. Na nog geen 3 weken vetloos dieet daalt bij den mensch het cholesterine-gehalte in het bloed ongeveer 20 %. Bij honden heeft

vetonthouding tengevolge, dat het bloedcholesterine-gehalte 30 % daalt.

Door BLOOR worden ook tabellen opgegeven van 23 normale personen omtrent de analyse van het gehalte van hun bloed aan totaal vetzuren, cholesterine, lecithine, vet, de verhouding tusschen lecithine en cholesterine voor het geheele bloed, het plasma en de bloedlichaampjes en de totaal in aether oplosbare stoffen in het plasma.

Hetzelfde wordt nu gedaan bij 25 personen in pathologische condities, en tevens worden 31 analyses opgegeven bij 16 patienten met anaemie, waaronder 19 analyses bij 7 patiënten met pernicieuse anaemie, waarvan dan bovendien nog hun haemoglobinegehalte en aantal erythrocyten worden opgegeven.

BLOOR wijst op de ook door mij reeds genoemde verouderde onderzoekingen, welke in vetzuren de oorzaak van anaemie zoeken. We halen nu aan:

„The possibility may well therefore be kept in mind that a disturbance of absorption or assimilation of the unsaturated fats may be responsible for human anaemia.

The anemic individual may be unable to metabolise normal amounts of unsaturated fatty acids just as the diabetic for similar reasons is unable to utilize normal amounts of dextrose.”

Wat zijn nu de resultaten van dit zoo uitvoerig onderzoek?

„While the results offer no certain evidence that abnormalities in the blood lipoids are responsible for anemia, the low values for cholesterol, which is an antihemolytic substance and the high fat fraction, which may indicate the presence of abnormal amounts of hemolytic lipoids in the blood, are possible causative factors of which further investigation is desirable.”

We zien dus dat de resultaten zeer betrekkelijk zijn; er wordt echter vastgehouden aan een verband tusschen de bloedlipoiden en haemolyse, terwijl van de eerste aangetoond is, dat ze met de vetstofwisseling samenhangen.

Bij Indische spruw zou het zeker van belang zijn te onderzoeken of gelijke waarden worden gevonden als bij pernicieuse anaemie. Waarschijnlijk zouden zelfs Indische-spruwpatiënten

een beter object zijn, daar hier dan tevens bij onderzocht konden worden, de hoeveelheden van toegevoerd en geresorbeerd vet.

Gegeven de weinige spruwgevallen, de techniek voor de chemische bloedlipoidanalyse en vetstofwisselingsanalyse, is dit een taak die in een klinisch laboratorium niet tehuis hoort.

Indien we dus op een eenvoudiger wijze een indruk zouden kunnen krijgen omtrent deze verhoudingen in de bloedlipoiden, zou dit zeer waardevol zijn.

Nu geeft ons de volgende te bespreken onderzoekingsmethode niet alleen een indruk van de verhoudingen der lipoiden in het bloed, maar berust bovendien op veronderstelde zoodanige verhoudingen dat omtrent dezen toch wel eenige gegevens zijn af te leiden.

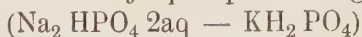
H. *Andere onderzoekingen.*

a. De bepaling der osmotische resistentie van de roode bloedlichaampjes volgens HAMBURGER-BRINKMAN.

Van BRINKMAN en van BRINKMAN en VAN DAM halen we nu aan: „Die von uns beobachtete Resistenzerhöhung roter Blutkörperchen durch waschen mit physiologisch äquilibrirter Salzlösung findet seine Ursache in dem Ausspülen von Lecithin aus der Körperchen-Oberfläche. Das Lecithin des normalen Plasmas ist also an der Körperchen-Oberfläche absorbiert und erniedrigt physiologischerweise die Resistenz; es wird dabei von Cholesterin antagonistisch beeinflusst. Ausgehend von diesen Tatsachen wurde eine Methode zur Resistenzbestimmung angegeben, welche gestattet die Körperchen in zweierlei Weise zu untersuchen, nämlich unter dem Einfluss ihres Plasmas und nativ, wie sie vom Knochenmarke kommen.”

We lezen hieruit het belang van de lipoiden voor de resistentie van de roode bloedlichaampjes. Deze resistentie bepaalde BRINKMAN ten opzichte van physiologische geaequilibreerde

keukenzoutoplossingen, en na proefnemingen met andere mengsels, stelde hij ten slotte zijn fosphaatmengsels



samen, die afwijken van de tot nu toe gebruikte oplossingen en eveneens andere resultaten geven. Deze oplossingen verschillen van de vroeger gebruikte in drieërlei opzicht.

1°. Lyotrope invloed is uitgeschakeld;

2°. Concentratie der waterstofionen is gelijk aan die van het plasma;

3°. Bij wasschen treedt een toename en geen afname van de resistentie op.

Ad 1. Hieruit volgt dat wanneer men na een partieele haemolyse de bovenstaande vloeistof afpipetteert en men er daarna een hypotonische oplossing van dezelfde sterkte op doet, vertoont er zich geen nieuwe haemolyse. Een partieele haemolyse van 20 % beteekent dus werkelijk dat 20 % van de bloedlichaampjes niet meer den graad van de hypotonie kunnen verdragen. Dit is met de oudere oplossingen niet het geval.

Ad 3. Door wasschen wordt de weerstand grooter omdat de lipoiden met haemolyseerende werking die op de oppervlakte van de cel zijn geconcentreerd, uitgewasschen worden.

Dit uitwasschen van de lipoiden met haemolyseerende werking was voor RRINKMAN het punt van uitgang voor zijn verdere onderzoekingen.

De curve waarin de resistentie uitgedrukt wordt, is samengesteld door op een abcis en een ordinaat het procent van de gehaemolyseerde bloedlichaampjes en den graad van de verdunning uit te zetten.

De opeenvolgende verdunningen worden niet als tot nog toe gemaakt met een constant verschil in de zoutconcentratie, daar deze methode niet voorziet in een proportioneele verhouding tusschen de opeenvolgende verdunningen. Het is te verkiezen de verdunningen te laten verschillen volgens geometrische verhoudingen om hier ook het principe van het „physiologische Reihenversuch” toe te passen.

Nadat de isotonische vloeistof op een $\frac{1}{2}$ isotonisch verdund is, worden de volgende oplossingen telkens $\frac{9}{10}$ maal verdund, dus: $I = \frac{1}{2} I$, $II = \frac{9}{10} \times \frac{1}{2} I$, $III = (\frac{9}{10})^2 \times \frac{1}{2} I$ enz.

De curve doet den weerstand kennen van het roode bloedlichaampje dat nog niet onder invloed van de lipoiden van het plasma is geweest, dus ontroofd van hun „couche lipoidique”, zooals de roode bloedlichaampjes uit het beenmerg komen en den weerstand van het niet gewasschene roode bloedlichaampje, dat overeenkomt met de toestanden in het circulatie-apparaat.

Uit deze curve kunnen we nu lezen:

- 1^o. het begin- en eindpunt der haemolyse en de verhouding in den graad van haemolyse bij de verschillende verdunningen.
- 2^o. den graad van den haemolyseerenden factor die op de bloedlichaampjes inwerkt.
- 3^o. de intensiteit van de regeneratie.

Ad. 3. *a.* 10—15 % der bloedlichaampjes met zwakken weerstand, die dus het dichtst bij de haemolyse zijn, noemt men algemeen de oudste.

b. 80—90 % gemiddelde weerstand.

c. 5—10 % met grooten weerstand, d.w.z. cellen die slechts kort in het plasma voorkomen. De grootte van deze laatste fractie geeft een idee van de regeneratie.

Ten bewijze hiervan worden curven gegeven bij konijnen vóór en na een bloeding.

Ad. 2. Ten bewijze hiervan wordt door lecithine insputingen in de oorvene bij konijnen de normale verhouding tusschen de phosphatiden en het cholesterine veranderd. Hierdoor ontstaat een haemolytische anaemie met een vermindering van den weerstand, welke zeer duidelijk in de curve voor den dag komt.

Naarmate langer geïnjecteerd is, verschuift de curve meer naar links. In het bloed treedt sterke anisocytose, polychromatophilie, verhooging van den index op. Tevens treedt urobilinurie op. Hierop van invloed is het al of niet toedienen van cholesterinerijk voedsel.

Later heeft BRINKMAN medegedeeld dat het geheel zuiver lecithine geen haemolytische werking uitoefent; wel wanneer het met hogere vetzuren is verontreinigd. Het door mij gebruikte lecithine was dan waarschijnlijk meer gezuiverd, daar ik zijn uitkomsten niet kan bevestigen.

Eén van vier konijnen, die met dagelijksche injecties van

200 mgr. lecithine door mij behandeld werden, gaf na zeven dagen de volgende verschillen:

I	Hgl. Sahli 70,	Erythrocyten 5.240.000
II	" " 55,	" 4.040.000

De overige konijnen vertoonden nog kleinere verschillen.

Het tegenovergestelde, vermindering van de neiging tot haemolyse, wordt met cholesterine-injecties bereikt.

De haemolyseerende invloed van de milt werd met deze methode nagegaan door BOLT en HEERES.

In de waschvloeistof (déplasmatisation) konden phosphatiden en een weinig cholesterine aangetoond worden.

Tot slot dan: „Pour examiner de plus près l'importance des lipoides lessivables pour l'hémolyse normale ou pathologique, j'ai extrait des lipoides des globules sanguins (mensen-roode bloedlichaampjes), isolés suivant le procédé de Bang, et je les ai examinés au point de vue de leur action hémolytique. J'ai constaté que la tendance des globules à l'hémolyse dépendait de la grandeur du rapport cholesterine: phosphatides, constant dans des conditions physiologiques. Je me suis occupé de l'antagonisme physicochimique et fonctionnel entre la cholesterine et les phosphatides toujours réunis.”

b. Toepassing dier methode in de kliniek.

In de kliniek is deze methode toegepast door P. VAN PAASSEN. Er werden onderzocht normaal bloed, stuwingsicterus, lichtere galstuwng, familiäre haemolytische icterus en verworven haemolytische icterus. Na de bespreking van deze curven wordt doorgegaan met het bespreken van de resultaten bij pernicieuse anaemie. (14 patiënten waarvan 6 curven bij 3 patiënten worden opgegeven).

„Minder eensluidend zijn onze resultaten bij de pernicieuse anaemie. Dit was a priori wel te verwachten, waar bij deze aandoening zoo vele nog onbekende processen zich afspelen.”

De resistentie curve is dus de resultante van drie elkaar wederkeerig beïnvloedende krachten, met name: de resistentie verlagende, de bloedafbrekende functie en ten derde de activiteit van de bereiding van bloed in het beenmerg.

Besloten wordt met: „De bepaling van de osmotische resistentie der roode bloedlichaampjes heeft door de wijziging van BRINKMAN aan beteekenis en juistheid van uitvoering gewonnen. Hetgeen wij ervan verwachtten, m.n. om tot een betere kennis van de processen, die zich in normale en ziekelijke toestanden met de erythrocyten afspelen, te komen, heeft zij ons echter niet gegeven.”

Dit oordeel over de interessante onderzoeken van BRINKMAN, die veel schenen te beloven voor de gecompliceerde lipoidverhoudingen in het bloed, heeft mij niet kunnen weerhouden om deze methode toe te passen op de Indische spruw en te onderzoeken, of in dit gedeelte van het bloedonderzoek misschien ook verschillen bestaan met de pernicieuse anaemie.

HOOFDSTUK III.

A. Sectieverslagen van twee gevallen van Indische spruw.

I.

Ziektegeschiedenis.

Patiënt, 52 jaar, heeft in Ned. O.-Indië dysenterie (amoeben) doorgemaakt, naast typhus, beri-beri en malaria. Heeft jaren steeds weer verdwijnende aanvalletjes van sterk schuimende diarrhoe gehad, overigens niet veel klachten, behoudens het slecht verdragen van visch en groote diners. In Duitschland onder invloed van de ondervoeding zeer achteruit gegaan, doch onder betere omstandigheden ook hiervan weer hersteld. Is in den winter van '23 erger ziek geworden, moe en uitgeput, zenuwachtig, geen eetlust, 3 maal daags diarrhoe; dun, sterk schuimend, erge stank en gasbellen, witgele kleur, geen etter, pijnloos, vermagerde sterk. Heeft bij tusschenpoozen pijn op de tong, somtijds zijn er blaasjes zichtbaar. In Duitschland behandeld met arseeninjecties en bestraling van milt en beenmerg. Later te 's Gravenhage opgenomen, waar de diagnose ook door Dr. v. D. SCHEER gesteld is.

Algemeene voedingstoestand (8 dagen vóór het overlijden) slecht; mager. Tong zeer glad en atrophisch, vochtig, niet beslagen, licht gezwollen, enkele aphtae zijn zichtbaar. Buik niet opgezet, niets abnorms te vinden. Urine bevat nucleo-albumine, indican, urobiline. De faeces zijn dikbreiig; licht roodbruin, niet schuimend, geen bloed of slijmbijmenging.

Bloedbeeld: Hgl. 12, E = 410.000, I = 1.8, L = 1650.

Dif. telling (100 L) Eos. 1, Segmk. 50, Lymph. 45, Mon. 2, Myelocyt. 2, Normobl. 5. Anisocytose, poikilocytose, megalo-cyten, microcyten, polychromasie, orthochromasie, basophile korreling. Schleipsche lissen. Enkele lichaampjes van HOWEL-JOLLY. Normoblasten met roode basophile korreling.

Eén en ander dank ik aan de welwillendheid van Prof. W. NOLEN.

De volgende verslagen heb ik opgesteld in samenwerking met den heer HENNEMAN, assistent aan het Boerhaave-Laboratorium te Leiden, wien ik hiervoor mijn zeer welgemeenden dank heb te betuigen.

Sectieverslag: 24 uur na het overlijden verricht. Gewicht 66 K.G. Lengte 174 cM. De huid heeft over het algemeen een bruine tint, het sterkst waar de huid glanst. Een absoluut pigmentloze vlek aan voorvlakte pubis. Oedeem van de huid aan de onderarmen en circa malleolaris. Tandstelsel zeer slecht; tongslimvlies glad en glanzend. Tonsillen geen veranderingen.

Onderhuidsche vetweefsel donkergeel en in matige hoeveelheid aanwezig. Spieren zwak ontwikkeld, grijs bruin. Peritoneum glad glanzend. Milt komt niet onder den ribbenboog te voorschijn, niet vergroot. Lever geheel verscholen onder het diaphragma. Longen vallen bijzonder sterk samen, hart nagenoeg geheel onbedekt. R.long is door kleine draadvormige adhaesies verbonden met den koepel van den pleura.

Cor: 280 gr. Epi- en pericard normaal. Endocard glad glanzend, wat grijs wit verdikt onder de aorta kleppen.

Milt: 160 gr. 11—8—4½ cM. Kapsel iets gespannen, blauw wit gekleurd. Van het sneevlak een spoortje bloed, knarst op doorsnede, blauwpaarse kleur met vele grijswitte strepen. Vaste consistentie.

Lever: 1220 gr. Klein, scherpe rand, linkerkwab in verhouding bijzonder klein. Bruine kleur met paarse tint. Op doorsnede intens bruin. Nauwelijks wat bloed en weinig vocht bij doorsnijding.

Galblaas: Bevat een taaie dikke donkergroene gal, zonder afwijkingen in het slijmvlies.

Oesophagus: Grijswit met witte streepjes in verloop der lengterichting. Slijmvlies even hoog als dat van de maag.

Maag: Klein, slijmvlies niet dunner dan normaal en bedekt met witte taaie slijm. Inhoud zwak zuur en slijmerig.

Duodenum: Bevat iets slijmerige gallige inhoud.

Ilium: Geen aanduiding van Peyersche plaques. Slijmvlies grauwwit.

Colon: Bevat geen litteekenen van dysenterie. Het slijmvlies maakt niet den indruk van bijzonder dun te zijn.

Pancreas: Volumineus, hard en vast.

Nieren: Bij doorsnijding uitpuiling boven den kapsel. Zeer gemakkelijke decapsulatie. Schors bijzonder oedemateus. Glomeruli duidelijk.

Lymphogl. para-aort.: Zwak gezwollen, roodpaars op doorsnede.

Testis: Klein, smal, atrophisch. Geen verharde plekken erin. Op doorsnede bruin, slap en week.

Lymphogl. inguinalis: Klein en hard.

Aorta: Lichte arteriosclerose.

Blaas, Bijnieren, Vena cava inf., Cerebellum, Hypophysis: Geen afwijkingen.

Beenmerg van sternum en l.femur: Frambozenrood.

Hersenen: In linker hemisfeer onder de dura mater bloedingen, vastzittend aan de dura mater. Oedeem, geringe in- en externe hydrocephalus.

Resumeerend: Zware anaemie, dubbelzijdige hydrothorax, hydrops pericardii, hydrops ascites en anasarka. Druk atelectase, longoedeem en emphyseem. B.w. vermeerdering in de milt. Bruine atrophie van hart en lever. Siderosis van den lever. Oedeem van de nieren. Gastritis, Oesophagitis. Rood beenmerg in het sternum en pijpbeenderen. Sclerosis lymphklieren. Ankylostomen afwezig.

Tong, Exsudatief, proliferatieve chronische glossitis: Het slijmvlies heeft een glad en vlak oppervlak. Papillae filiformes ontbreken. De naar het subepitheliale b.w. gekeerde epitheel papillen zijn verschillend groot.

Praeparaat II, tongzijkant: Op enkele plaatsen is er leucocyten-doorbraak in het epitheel, dat daar verscheurd is. Rondom dergelijke plekken zijn de papillen veel grooter, meer vertakt, talrijker en eenigszins gewoekerd. De oppervlakkige laag is hier geheel verdwenen, slechts deze vertakte papillen zijn over, te midden van b.w. aan de onderzijde.

In het epitheel gelobdk. leucocyten, er op mondparasieten. Op enkele plaatsen hoopen de leucocyten zich op. De propria bevat zeer veel vezelig b.w. met gelobdk. leucocyten, lymphocyten en plasmacellen. Tusschen de spiervezels eveneens gelobdk. leucocyten.

Maag (Curv. Major), Chronische gastritis: Slijmvlies gedeeltelijk aanwezig. Onder dit epitheel en op de plaatsen waar het epitheel niet aanwezig is b.w. en lymphocyten. Het lumen der tubuli wordt samengedrukt en doorwoekerd van b.w. waarin lymphocyten, tegen de tubuli aan een continueele strook van lymphocyten ophooping.

Maag (Cardia), Chronische gastritis: Niet door slijmvlies wordt het oppervlak gevormd doch door een onregelmatige vezelige b.w.-laag die samenhangt met het b.w. der submucosa en doorspekt is met lymphocyten. De klierbuisjes worden door vezelig b.w. omgeven en samengedrukt.

Ileum, Chronische enteritis: In de villi lymphocyten en soms zoo talrijk b.w. cellen dat de crypten van Lieberkühn samengedrukt worden en ontbreken kunnen. Het cellig excudaat is alleen beperkt tot de mucosa.

Colon, Geringe chronische colitis: De Lieberkühnsche crypten worden hier en daar dichtgedrukt door jonge ovale b.w.-kernen, in dit b.w. vooral lymphocyten.

Appendix: In het smalle slijmvliesophooping van lymphocyten, ondiepe crypten. Geen lymphfollikels. Geen cellig exsudaat in de submucosa en muscularis.

Pancreas (Caput en cauda), Geringe chronische pancreatitis: Op enkele plaatsen sterke vermeerdering van het b.w. waarin plasma-cellen, gelobdkernige leucocyten en lymphocyten. De kwabjes-teekening is duidelijk.

Milt, Splenitis, Weinig ijzerpigment: (Fe reactie +) De kapsel is dik en bestaat uit vezelig b.w.. Lichaampjes van Malphigi zijn zeer onregelmatig en klein. Geen kiemcentra. In de pulpa veel erythrocyten, verscheidene lymphocyten. Plaatselijk veel gelobdk. leucocyten en ronde vettig ontaarde korrelig gezwollen pulpacellen. Op andere plaatsen treedt het b.w. sterk op den voorgrond.

Lever, Lichte cirrhose, Stuving, Haemosiderosis: (Veel Fe +). Het op ijzer gekleurde praeparaat geeft vooral pericentraal, ook wel periportaal groot korrelige zwarte teekening, hoofdzakelijk in de levercellen, geheel niet rondom de kern. Deze pericentrale korrelingen hangen netvormig met elkaar samen. In van Gieson's praeparaat b.w. langs de leverbalkjes.

Linker en rechter bijnier: Zonder afwijkingen.

Lymphogl. inguinalis, Exsudatieve prolif. lymphadenitis, Haemosiderine: (Fe reactie +). Dikke b.w. schotten loopen van de verdikte kapsel naar binnen toe. Donkere zônes bestaande uit lymphocyten en lichtere zônes bestaande uit b.w. waartusschen zeer vele gelobdk. leucocyten en sporadisch lymphocyten. Aan de convexiteit kleine bruine hoopjes pigment (Fe +).

Lymphogl. para-aort. abd., Acute lymphadenitis, Haemosiderine: (Fe reactie +). In de lichtere zônes endotheelcellen, lymphocyten en gelobdkernige leucocyten, waartusschen jonge b.w.-cellen. In de afgestooten endotheelcellen bruin pigment met Fe reactie +. In endotheelcellen erythrocyten en vacuolen waarin vermoedelijk vet gezeten heeft.

Lymphogl. mesent., Chronische lymphadenitis: Geen normale kiemcentra meer aanwezig. Veel b.w.-strengen van jonge b.w.-cellen, die hier en daar overwegen. Gelobdk. leucocyten komen sporadisch voor. De kapsel is verdikt, waarin lymphocyten. Geen pigment.

Femur-beenmerg: Zeer opvallend is dat geen enkele megakaryocyt is gevonden. Het meest in aantal zijn cellen met rond cellijf en mooi fijn met chromatine geteekende kernen: jonge cellen nl.,

myeloblasten en myelocyten. Ook kerndeelingsfiguren, (monasters) in myeloblasten.

Alle overgangen van myelocyten, metamyelocyten enz. tot gelobd-kernige leucocyten komen voor. Vervolgens cellen met klonterige chromatine kern en min of meer basophiel cellijf: erythroblasten. Dan ook meer met pycnotische excentrische kernen en duidelijk haemoglobine in het cellijf: erythroblasten oudere soort. Normocyten zijn aanwezig. De eosinophiel gekorrelde myelocyten en leucocyten zijn zeer scherp te onderscheiden en komen veel voor (Fe reactie +).

Sternum-beenmerg als van den femur.

Cor, Bruine atrophie, vaculaire ontarding: Zeer smalle spiervezels, waartusschen een enkele lymphocyt. Om de kernen in het protoplasma gele korreling (lipofuchsine) die een zeer groot oppervlak beslaat. Tegen endocard aan plaatselijk vacuolen vorming.

Longen, Gering emphyseem, desquamatie van gepigmenteerde alveolen-cellen: De alveolen, die het verste van het perivasculaire en bronchiale b.w. verwijderd zijn, zijn sterk uitgezet. In de alveolen hier en daar wat talrijker afgestooten epitheel cellen, vaak met bruin pigment.

Beide nieren seniele nieren met korrelige zwelling: Rechter bevat een bijnier kiem. Enkele glomeruli zijn overwoekerd door hyaliene b.w. met langgerekte kernen (hyaline glomeruli). Klierbuisjes wat atrophisch, b.w. vermeerderd met wat lymphocyten. Tubuli contorti wat sterk korrelig protoplasma.

Testis, Chronische orchitis: In de tubuli contorti spermatogenese (kerndeelingsfiguren). Tusschen de tubuli vermeerderd b.w. met gelobd. leucocyten, erythrocyten, cellen met pigment. Hier en daar plasmacellen en lymphocyten. Op sommige plaatsen heeft het b.w. de tubuli verdrongen.

Groote hersenen: Geen afwijkingen.

Dura Mater, Haemorrhagien: Hier en daar liggen enkele erythrocyten in het weefsel.

II.

Ziektegeschiedenis.

Patiënt, 43 jaar, is slechts zeer kort (2 dagen) in observatie geweest, 3 dagen na het volbrengen der reis uit N. O. Indië gesuccombeerd. Volgens begeleidend schrijven is hij wegens aphtae tropicae naar Nederland gestuurd. Aan boord was patiënt zeer anaemisch en zwak, had een verkleinde niet pijnlijke lever, ontlasting dun, zeer stinkend, niet zuur doch eiwitrotting. Patiënt is 13 jaar in N. O. Indië geweest,

heeft amoeben-dysenterie doorgemaakt, en deelt mede aan Indische spruw te lijden. Zeer slechte algemeene toestand, klaagt over pijn in de keel en achter het borstbeen. Tong glad, atrophisch en randen rood, iets met schuim bedekt. Faeces bevatten vetzuren en veel vetzure zeepen, veel witte en enkele roode bloedlichaampjes, geen cysten, amoeben of wormeieren. Urine bevat zeer weinig serum-albumine.

Sectieverslag: 4 uur na het overlijden verricht. Gewicht 48 KG., Lengte 1.64. Cadaver van een uitgemergelden man, geen oedemen aan beenen. Hoofd, hals, bovendeele thorax bruin gepigmenteerd. Onderhuidsch vetweefsel bijna niet aanwezig, donkergeel, spieren roodbruin, atrophisch. Darmserosa glad, glanzend. Longen vallen sterk samen. Tongslimvlies glad, glanzend, geen papillen te zien, wel de papillae circumvallatae. Follikels weinig ontwikkeld.

Cor: 180 gr., zeer klein, endocard glad glanzend, in r. atrium hier en daar grijs wit verdikt. Valv. mitralis wat grijs wit verdikt. Een 2 mm. groote verdikking op de aortakleppen, Chordae tendinae van de aortaklep grijs wit verdikt. 1 cm. boven de aortakleppen grillige intrekkingen, die van buiten af ietwat roodachtig doorschemeren. Cor koffiebruin op doorsnede, vaste consistentie.

A.a. coronariae: Sterk gekronkeld, hier en daar geelachtig harde plekken.

Longen: Craniale deelen voelen donzig aan. Op doorsnede luchtrijk, bloed en vocht arm. Caudale deelen massiever, bloedrijker en hierin grijswitte grillige uitpuilende haarden, omgeven door een roodpaarse hof.

Milt: 115 gr. Maten 10—8½—3. Kapsel gespannen. Bij de hilus is de kapsel grijswit verdikt, knarst bij doorsnijding, follikels nauwelijks te zien, balkweefsel sterk ontwikkeld. Pulpa donkerrood, zeer weinig bloed van sneevlak.

Lever: 1070 gr. Oppervlak glad glanzend. Op doorsnede bruin, geringe nootenuskaatteekening, zeer weinig bloed van sneevlak.

Galblaas: Sterk gevuld, aan v. porta en galwegen geen afwijkingen.

Oesophagus: Grijswit slijmvlies, hier en daar duidelijke vaattekening. Middelste deel is bedekt met een grijsgroenig bruin beslag, dat vrij gemakkelijk is af te spoelen, waaronder een glanzend grijs rose bruine oppervlakte is. Het beslag ligt in duidelijk hooger niveau dan 't normale omgevende slijmvlies.

Maag: Slijmvlies is met dikke laag slijm bedekt. Plooien grijswit en prachtig behouden.

Duodenum: Slijmvlies gallig gekleurd.

Ilium: Hier en daar duidelijke vaattekening, die hier en daar tot een roode verkleuring wordt.

Colon: De follikels puilen uit en hebben grijs wit korrelige walletjes.
Pancreas: 60 gr. Goed ontwikkeld, vaste consistentie, grijsgele kwabjes teekening.

Nieren: 310 gr. Gemakkelijke decapsulatie, rechter puilt meer dan linker boven kapsel uit bij doorsnijding.

Uretheren, Nierbekken, Blaas, Bijniere, Testis, Epididimis, Appendix: Geen afwijkingen.

Aorta intima: In het borstgedeelte kleine verdikkingen.

Schildklier: Klein geelbruin.

Lymphklieren: In mesocolon enkele gezwollen lymphklieren, in mesenterio eveneens, grijswit op doorsnede. In de porta hepatis een gezwollen lymphklier. In de lies eveneens gezwollen lymphklieren te voelen.

Beenmerg, Sternum: Frambozenrood.

Femur: Bovenzijde gelatineus met roode plekken, onderkant bijna zuiver gelatineus.

Resumeerend: Anaemie, emphyseem beiderzijds, haemorrhagische bronchopneumonie beiderzijds. Links serofibrineuse, rechts fibrineuse pleuritis. Endocarditis valvularis (aorta). Bruine atrophie milt, lever en hart. Geringe korrelige zwelling der nieren. Tong glad en glanzend. Oesophagitis, gastritis, enteritis, colitis. Lymphadenitis gland. mesent., Gelatineus beenmerg in femur, rood in sternum. Geen ulcera of ankylostomen in den darm.

Tong: Het slijmvlies heeft een glad en vlak oppervlak, papillae filiformes ontbreken. Het slijmvlies is verschillend dik en straalt met papillen van verschillende grootte, die weer met elkaar samenhangen in het subepitheliale b.w. uit. In dit b.w., vooral waar de epitheel laag is, zeer vele gelobdk. leucocyten en lymphocyten.

In praeparaat II een defect in de epitheel laag, dat zich uitstrekt tot het subepitheliale b.w.. De bodem van dit defect (ulcus) wordt gevormd door een necrotische massa waarin kernresten, ook van leucocyten en bacteriën. Ten opzichte van de omgeving wordt dit defect gedemarkeerd door een laag weefsel, met min of meer goed behouden leucocyten doorspekt. Vooral in de omgeving hiervan vrij groote epitheelpapillen in het b.w. uitstralend. Tusschen het spierweefsel vrij veel vetweefsel en weinige leucocyten. In praep. II iets meer. Het spierweefsel is vaak eigenaardig rose paars gekleurd, dwarsstreeping ontbreekt, weinig van Cohnheimsche veldjes te zien; het is een homogene massa.

Oesophagus: Cellige ontsteking van het subepitheliale b.w.. De epitheel laag is verschillend dik. Subepitheliaal wijde capillairen en voornamelijk kleine lymphocyten, minder gelobdk. leucocyten. In het lumen ligt een massa, waarin doode epitheelcellen en lange schimmeldraden zichtbaar zijn. Spierweefsel geen afwijkingen.

Maag: Epitheel prachtig behouden, tusschen de klierbuisjes lymphocyten en enkele gelobdk. leucocyten. In het lumen een massa be-

staande uit wat slijm en afgestooten epitheelcellen, niet onwaarschijnlijk kunstproduct. Spierweefsel geen afwijkingen.

Ilium: Cellig desquamatieve enteritis. Hier veel sterker veranderingen dan in de maag. Het epitheel is slecht behouden, in de klierbuisjes afgestooten epitheelcellen. Tusschen de buisjes zeer veel lymphocyten en enkele gelobdk. leucocyten. De capillairen in het subepitheliale b.w. zijn sterk verwijd en met erythrocyten gevuld. Op enkele plaatsen bloedinkjes in de vlokken.

Colon: Cellig desquamatieve colitis met sterke slijmvorming. Een sterke ophooping van kleine lymphocyten en leucocyten in het b.w. tusschen het epitheel, dat soms, vooral in de meer oppervlakkige deelen der klierbuisjes is afgestooten. Daarnaast komen klierbuisjes voor, wier lumen nagenoeg geheel met draderige slijm is gevuld. De capillairen in het subepitheliale b.w. verwijd en met erythrocyten gevuld.

Pancreas: Geen afwijkingen.

Milt: Sclerosis, Arteriosclerosis, Haemosiderosis. Lymphfollikels zwak ontwikkeld, geen duidelijke kiemcentra. Intima der a.a. centrales verdikt, hyalien ontaard. Vrij sterke b.w. ontwikkeling in pulpa, waarin fraaie endotheelcellen. Deze bevatten geen erythrocyten, hier en daar wel haemosiderine. Per gezichtsveld veel doorsneden van trabekels. In pulpa vrij veel geelbruin pigment, (Fe reactie +). Matige hoeveelheid erythrocyten in de pulpa. Haardgewijze stuwing.

Nieren: Seniele nier, arteriosclerose, vette ontaarding der tubuli recti en contorti. Subcapsulair enkele haardjes waar het b.w. is vermeerderd, waartusschen atrophische tubuli en weinige lymphocyten. In enkele glomeruli is het buitenblad van de kapsel van BOWMAN door b.w. verdikt. Het protoplasma van het epitheel der tubuli contorti vertoont vacuolen. Intima der takken der a.a. arciformes onregelmatig verdikt.

Lever: Atrophie, Haemosiderosis. In b.w. om de grootere galgangen vele gelobdk. leucocyten. Vooral periportaal bruingele hoekige amorphe korrels, met Fe reactie +. Periportaal vette ontaarding. Leverbalkjes smal, capillairen wijd, waarin weinig en dan nog uitgeloopte erythrocyten.

Long: Haardvormige veretterende ontsteking, bronchopneumonieën met haemorrhagisch en cellig desquamatief ontstoken collaterale zônes.

Beenmerg, Femur: Er werden paraffine en celloïdine coupes gemaakt, gekleurd met haematoxyline-eosine. Volgens GIEMSA werden strijkpraeparaten uit het beenmerg gekleurd.

In het Giemsa-preparaat duidelijk vele eosinophiel gekleurde gelobdk. leucocyten, myelocyten en myeloblasten. Het beenmerg bestaat hoofdzakelijk uit vetcellen. Tusschen de vetcellen een door eosine rose gekleurde homogene massa (gelatineus beenmerg). Hier en daar hoopjes erythrocyten, soms in geldrolvorm aaneen liggend.

Op enkele plaatsen bruingeel haemosiderine, dat deels extra cellulair, deels in cellen van het reticulair b.w. ligt. Zoo ook eenige hoopjes kernhoudende cellen, deze blijken te zijn myelocyten, myeloblasten, gelobdk. leucocyten, waaronder vrij veel eosinophielen. Bovendien liggen op dergelijke plaatsen vele erythroblasten tusschen de chromocyten. Er zitten weinig megakaryocyten in het beenmerg. Met Fe kleuring positief.

B. Vergelijking van de gevonden veranderingen met de door anderen gevonden veranderingen.

Ter vergelijking hebben wij nu de sectieverslagen van FISCHER en v. HECKER, BOVAIRD, BASSETH-SMITH, BASTEDO en FAMULENER (2 gevallen), FALCONER en ROWE, BIRT, MANSON-BAHR (2 sectieverslagen van Europeanen en 4 gedeeltelijke verslagen van Inlanders), en de vier door VAN DER SCHEER gepubliceerde gevallen, waaronder één van FABER en één van JUSTI, twee met POLAK-DANIËLS.

Wat de tong betreft wordt opgegeven: (Waar andere schrijvers niet genoemd worden, zijn bij hen geen gegevens te vinden).

Bij F. en v. H.: Ontbreken van papillae filiformes. Een afgrenzing tegen het subepitheliale weefsel, die veelal onregelmatig is en een atypisch opeenvolgen van de op vele plaatsen verdikte papillen uitsteeksels. Lymphocyten en plasmacellen in propria. In het subepitheliale weefsel en hier en daar in cellen opgenomen ijzerreactie gevend pigment.

JUSTI: De tongpunt vertoont de resultaten van een geringe langdurige ontsteking van het papillair gebied met nivelleering der oppervlakte en woekering van het epitheel in de diepte.

Leucocyten tusschen de epitheelcellen, plaatselijk hier en daar opgehoopt. In het subepitheliale weefsel vorming van bindweefsel.

V. D. SCH. en P. D.: *In geval III* zijn de papillen goed ontwikkeld. De oppervlakte vertoont geen duidelijke inbochting door het samenvloeien van de papillae foliatae. De cellen der mucosa zijn meer ongelijk van grootte en vorm dan normaal. Submucosa weinig cellig geïnfilteerd en met name geen bind-

weefsel als bij JUSTI. Adenoid weefsel zeer spaarzaam ontwikkeld. In de mucosa enkele polym.leucocyten en plasmacellen, spierweefsel normaal.

Geval IV: Aan de punt glad, en naar de diepte toe een sterk ontwikkeld zijn der papillair lichaampjes. Geen ontstekingsinfiltratie in mucosa, geringe rondcelleninfiltratie en geen oud bindweefsel in de submucosa.

FALC. en ROWE: „The tongue was red and smooth, no papillae being seen.”

BAHR vat zijn vondsten kort samen als volgt: „Active desquamation of the surface epithelium, progressive degeneration of the deeper epithelial layer, as evidenced by vacuolation of the cells, degeneration of their nuclei and local aggregations of leucocytes. Inflammatory changes in the corium of the papillae, local accumulations of leucocytes, round cells and plasma cells.”

Onze vondsten stemmen dus volkomen overeen: geen papillae filiformes, en gladde oppervlakte. In praeparaat II van geval I en in geval II naar het subepitheliale weefsel toe het eenigszins gewoekerd zijn der papillen. In geval I als bij JUSTI nog al wat b.w. vorming. De cellige infiltratie nu eens meer in het epitheel of in het subepitheliale weefsel dan weer bestaande uit gelobdk. leucocyten, lymphocyten of plasmacellen.

Bij BAHR en JUSTI eveneens het plaatselijk opgehoopt zijn der leucocyten.

Oesophagus. F. en v. H.: De epitheellaag iets verdund. Diffuus, dikwijls meer haardvormig infiltraten van lymphocyten en plasmacellen, klein ulcus 1 cm. van boven af.

JUSTI: Het epitheel is zeer dun en ontbreekt ook wel, waar dan geringe leucocyten-doorbraak is. Dieptewoekering van het epitheel in de omgeving van dergelijke defecten. Subepitheliaal de capillairen sterk ontwikkeld.

v. D. SCH. *Geval III:* Eenige weinige lagen plaatepitheel met enkele keratohyaliene lichaampjes. Uiterst weinig ronde cellen onder de mucosa.

Geval IV: Slijmvliesepitheel sterk gezwollen, zeer geringe rondcelleninfiltratie subepithiaal. Beide gevallen geen ulcera.

BAHR. De epitheelcellen bevatten vacuolen. In de mucosa

perivasculaire rondcellen infiltraten en verwijde capillairen.

In geval II dus geen afwijkende vondsten. Ulcera waren niet aanwezig.

Maag. BOVAIRD: Enkele microscopische haemorrhagiën in de mucosa.

FAL. en ROWE. „Slight congestion of capillaries. Villae appear normal. There is a moderate infiltration of lymphocytes in the submucosa. The mucosa showed an occasional sprinkling of minute hemorrhages.”

BAHR: „A degree of round cell infiltration in the mucosa was the only abnormal change noted in the sprue stomach.”

F. en v. H.: „Die Schleimhaut überall tadellos erhalten und ohne irgendwelche Veränderungen.” In de submucosa en tunica propria lymphocyten, plasmacellen en mestcellen.

JUSTI: Geringe katarrhale verandering met gevolg een matige atrophie (gastritis atrophicans) van het slijmvlies en vermeerdering der plasmacellen, slechts weinige lymphocyten en bijna geen gelobdkernige leucocyten. In de maagklierepitheliën een invasie van leucocyten.

V. D. SCH. (FABER): Diffuse rondcelleninfiltratie.

Geval III: Sterke zwelling en verslijming in het oppervlakte epitheel. In de lumina veel slijm, ook in pylorus. Lymphoid weefsel subnormaal ontwikkeld.

Geval IV: Normaal.

In geval I wordt het beeld beheerscht door de bindweefselvorming en de lymphocyten ophooping als een continueele strook aan de uiteinden der tubuli. Dit laatste min of meer ook in de andere gevallen. Het eerste stemt overeen met het beeld dat MANSON BAHR voor den dunnen darm opgeeft. Geval II als bij F. en v. H. normaal.

Dunne darm. BOVAIRD: „Chronic enteritis of the mucous type.”

BAS. en FAM.: „The intestines showed some thinning and chronic inflammation.”

B. S.: „The small intestines showed atrophy of the villi with a small celled infiltration in the submucosa.”

FALC. en ROWE: „A few small petechiae were found in the mucosa. The lumen was covered with a small amount of yellowish mucoid material. The lymphoid tissue was quite

inconspicuous. The jejunum, ileum and colon show no lesions in the mucosa. The cells of the intestinal villae contain considerable mucus. No areas of ulceration or erosion were found. Edema of intestines."

BAHR: „Duodenum and Jejunum. The round cell infiltration of the mucosa and the chronic inflammatory changes in the submucosa are certainly more marked in sprue than in any of the control tissues."

MANSON-BAHR: „Ilium. Chronic inflammatory changes are evident in the congestion of the capillaries and in the infiltration of the intestinal tissue with lymphocytes and plasmacells. There are similar subacute inflammatory changes in the submucosa, with small celled infiltration around the dilated nutrient bloodvessels. There are also extensive fibrotic changes in the submucosa as evidenced by the presence of collagenous fibres."

BIRT: Sterke atrophie der mucosa en muscularis in de atrophische deelen van den dunnen en dikken darm. Geen voor eenige ziekte typische veranderingen, ook geenerlei ontstekingsachtige processen van noemenswaardigen graad in bereik der atrophische deelen. In den dunnen darm oppervlakkige katarrhale acute ontsteking zonder specifiek karakter.

F. en v. H.: Afgezien van de plaatsen waar zich ulcera bevonden, geen afwijkingen.

JUSTI: Hyperaemie en chronische woekering der mucosa, infiltratie zelfs ophooping met rondcellen (ten deele plasma-cellen). Het inwendige der villi is met een kernrijk fibrillair of hyalien bindweefsel opgevuld, dat min of meer intensief met ronde cellen v.n. plasmacellen is geïnfilteerd.

V. D. SCH. (F.): Rondcellen-ophooping, die tot in de submucosa reiken.

Geval III: Veel bekerzellen met slijm en interstitieel veel lymphocyten. Peyersche plaques atrophisch.

Geval IV: Veel bekerzellen, geen verslijming, hier en daar lymphocyten.

In geval I is de mucosa zeer bindweefselrijk en geïnfilteerd met lymphocyten. Het laat zich vergelijken met de opgave van JUSTI, die zelfs hyalienbindweefsel vond en met de opgave van MANSON BAHR, die de b.w. vorming meer in de submucosa

vond. Geval II vertoont de algemeene teekenen van ontsteking zooals ook in de andere gevallen gevonden werden. *Geval III* (v. D. SCH.) vertoont eveneens de atrophische Peyersche plaques als in ons geval I. De door JUSTI en FABER opgegeven ulcera vonden wij niet.

Dikke darm. BAHR: „What I have already stated with regard to the small intestine applies with equal force to the large. In no single control case uncomplicated by ulceration, were the chronic inflammatory changes in the mucosa, and which extended into the rectum itself, so well marked as in sprue.”

F. en v. H.: In het epitheel een enkele neutrophiele leucocyt, in het stroma der mucosa en in de submucosa tamelijk veel, meest duidelijk perivasculaire gerangschikte rondcellen-infiltraten, in de diepere lagen meer plasmacellen, die op enkele plaatsen nog tot in de muscularis reiken.

BIRT: Partieele atrophien, de overige deelen zeer goed behouden.

JUSTI: De mucosa is nauwelijks veranderd, katarrhale ontsteking en zweren, die slechts kort kunnen hebben bestaan.

V. D. SCH. (FABER): De voor den dunnen darm beschreven veranderingen sterker in den dikken darm.

Geval III: Epitheel normaal, zeer bloedrijk, geen bijzondere verslijming, in de submucosa opvallend weinig lymphocyten.

Geval IV: Meer lymphocyten.

Beide gevallen wijken weinig af van de andere opgaven. Geval I meer b.w. vorming, geval II meer slijmvorming, doch wordt dit wel voor andere deelen van den tractus intestinalis opgegeven.

Appendix. F. en v. H.: Enkele eosinophilen in stroma der submucosa, in lumen veel slijm. Lymphapparaat zeer weinig ontwikkeld.

BIRT: Oude appendicitis.

V. D. SCH. *Geval III:* Arm aan lymphocyten en lymphfollikels, veel bekerzellen, verder geen veranderingen.

Geval IV: Normaal.

Wij vonden in geval I wel is waar veel lymphocyten doch eveneens geen lymphfollikels.

Pancreas. BOVAIRD, BAST. en FAM., BAS. SM.: Normaal.

FALC. e. ROWE: G. 70 gr. „In portions of the gland the

capillaries between the acini are congested. Islands of Langerhans are normal. No periacinar fibrosis".

BAHR: „Increase in the amount of interalveolar fibrous tissue" (48 gram). 2e geval normaal.

F. en v. H.: 80 gr. Vaste consistentie, duidelijke lapjesteekening. De eilandjes zeer verschillend groot. Fijn gekorrelde geel pigment in het steunweefsel. IJzerreactie positief.

JUSTI: 80 gr., 15 cM. lang. Duidelijke atrophie van het klierweefsel, de lapjes opvallend klein.

v. D. SCH. (F.) en III: Normaal.

Geval IV: 150 gr. Bleek en normaal, geen duidelijke glomeruli, acineuse bouw niet zoo regelmatig.

Het meerdere b.w. als in geval I wordt ook door BAHR opgegeven. Normaal als in ons geval II zien we dus veel opgegeven.

Milt. BAS. SM.: „Small and free from adhaesions, $11\frac{1}{2}$ oz." (= 48 gr.)

FALC. en ROWE: „Spleen small and considerably under normal weight. The sinuses are dilated. The trabeculae are prominent. The vessel walls in the Malpighian bodies show considerable thickening and hyaline degeneration."

BAHR: $11\frac{1}{2}$ oz = 48 gr. gemiddeld. BAHR neemt voor de milt een karakteristieke hyaline-degeneratie aan, die hij in alle 6 de gevallen vond. „In the trabecular fibrous tissue there are to be seen large and dilated venules, the swollen endothelial cells of which are packed with round Gram positive bodies — evidently of a hyaline nature — which distend the cell to bursting point." IJzerreactie in alle 6 de gevallen positief.

F. en v. H.: 210 gr. Follikels nauwelijks zichtbaar, iets wisselende grootte, trabekels iets breed. In de pulpa en vooral ook aan den rand van de trabekels haemosiderine in behoorlijke hoeveelheid.

v. D. SCH. *Geval III*: 130 gr. Normaal.

Geval IV: 200 gr. Veel steunweefsel, weinig pulpaweefsel, sterk gevulde bloedvaten.

Ons geval I, (160 gr.) weer een te veel aan bindweefsel als in geval *IV* (v. D. SCH.) Wij vonden weinig ijzerpigment, hoewel duidelijk aanwezig in beide gevallen.

Geval II (115 gr.) minder sterke b.w. ontwikkeling. Eveneens geen duidelijke kiemcentra. en lymphfollikels zwak ontwikkeld als bij F. en v. H.

In geval II als bij FALC. en ROWE en BAHR eenige hyaliene degeneratie.

Lever. B. S.: „The liver appeared normal 3 lb. (= 1120 gr.) „A slight amount of interlobular cirrhosis.”

FALC. en ROWE. „Small considerably under normal weight, parenchymateus degeneration.”

BAHR: G. 25 oz. (= 900 gr. gemiddeld). „The parenchyma cells have undergone fatty degeneration at the periphery of the lobules and contain numerous granules of haemosiderin and a few granules of bile pigment.” IJzerreactie in 6 gevallen positief.

F. en v. H.: 1220 gr. Acini en levercellen klein, lever en stercellen bevatten haemosiderine korreltjes. Vet slechts matig aanwezig.

JUSTI: 1020 gr. Gladde kapsel, vaste consistentie, kleine acini, geen bindweefselvermeerdering, levercellen vetloos en vol met gele ijzerreactie gevende korreltjes.

V. D. SCH. (FABER): Normaal.

Geval III: 1710 gr. Vast en aan de periferi der lobuli vetkorreltjes in te groote hoeveelheid.

Geval IV: 670 gr. Zeer klein, bleek en knerst bij doorsnijding. Veel bindweefsel met rondcelleninfiltratie aan de periferie der lobuli, typische annulaire cirrhose.

Ons geval I (1220 gr.) komt dus overeen met geval IV (V. D. SCH.) en het geval van BAS. SM. Eveneens geven beide ijzerreactie als bij JUSTI, F. en H. en BAHR.

Geval II (1070 gr.) met vettige ontaarding als bij BAHR opgegeven. Bovendien hier een ontsteking langs de grootere galgangen.

Bijnieren. F. en v. H.: Beide zeer klein, schors smal, bouw normaal, tamelijk sterk gehalte aan lipoiden, geen haemosiderine afzetting.

FALC. en ROWE: Klein.

BAHR: Normaal.

V. D. SCH. *Geval III:* Normaal.

In ons geval I eveneens normaal.

Lymphklieren. BAS. SM.: Lymphogl. mesent. vergroot.

FALC. en ROWE: Lymphogl. mesent. iets vergroot en bruingeel op doorsnede.

BAHR: Lymphogl. mesent. normaal.

F. en v. H.: In het mesenterium iets vergroote tamelijk vaste, en licht geel uitziende lymphklieren. Duidelijk sinuscatarrh, follikel teekening onduidelijk. O.a. in de reticulum-cellen duidelijke positieve ijzerreactie, ook bruingeel pigment zonder ijzerreactie. Enkele neutrophiele leucocyten in sinus, overigens niet aanwezig.

V. D. SCH. *Geval III.* Intramesenteriale en retroperitoneale lymphklieren atrophisch.

In geval I geen pigment, overigens overeenstemming met de beschrijving van F. en v. H.

In geval II gezwollen als in de meeste andere gevallen.

Cor behoeft geen afzonderlijke bespreking; de andere onderzoekers geven ongeveer dezelfde vondsten op.

Longafwijkingen worden in geringen graad opgegeven. Slechts bij JUSTI zijn etterige bronchitis en bronchopneumoniën, waarschijnlijk van secundaire aard, opgegeven, waaraan dus geval II wel doet denken.

Bij FALC. en ROWE: Bilaterale tuberculeuse pleuritis met chronische pulmonale tuberculose.

Nieren: F. en v. H. noemen een zeer uitgesproken verandering, die het beste als een vacuolaire degeneratie te verklaren was.

BIRT: Geringe graad van schrompelnier.

FALC. en ROWE: Klein, belangrijk onder normaal gewicht, parenchymateuse degeneratie.

De andere schrijvers geven normaal of nagenoeg normale vondsten op, waarmee onze vondsten dus overeenkomen.

Testis. F. en v. H.: In beide testes zeer uitgebreide vorming van hard wit bindweefsel, dat bijna den geheelen bruin gekleurde testis beslaat. Diffuse, relatief fijn vezelige fibrose, geen perivasculaire infiltratie. In ons geval N°. I meer infiltratie en eveneens bruine atrophie, overigens overeenstemming.

Beenmerg: Reeds in het literatuuroverzicht zijn de gegevens

van JUSTI, FISCHER en VON HECKER, OLLP, MANSON-BAHR, BOVAIRD en FALCONER en ROWE genoemd. Hieraan hebben we slechts de beschrijving van de praeparaten van F. en v. H., en van BAHR toe te voegen.

Macroscopisch: Zeer veel rood, iets vuil donkergrijs rood gekleurd opvallend week beenmerg; dito in de sternum.

Microscopisch: Witte bloedlichaampjes overwegen ten opzichte van de roode, megaloblasten en kernhoudende roode bloedlichaampjes in relatief geringe hoeveelheid aanwezig. Aan de roode bloedcellen geen abnorme histologische vondsten. Van de overige cellen het talrijkst de myeloblasten en myelocyten vertegenwoordigd en onder deze weder de eosinophile gekorrelde. Megakaryocyten zijn spaarzamer dan gewoonlijk voorhanden. Sterk haemosiderinegehalte.

BAHR: Geval I. „The bone-marrow of the sternum was dark brown in colour. There is a marked absence of fatt cells. In GIEMSA-stained sections no abnormality in the normoblastic elements or in the fully formed erythrocytes can be seen, in this respect differing from similar sections in a case of pernicious anaemia with which they have been compared. In WEIGERT-stained sections clumps of hyaline Russell's bodies are seen lying free amongst the myelocytes.”

Geval II. „The red bone-marrow was dark brown in colour. Smears of the bone marrow from the sternum, stained by GIEMSA show no apparent increase of normoblasts or changes in the cellular elements when compared with a similar bone-marrow smear from a case of pernicious anaemia.”

Onze vondsten hiermede vergelijkende, kunnen we opmerken dat er overeenstemming is met de vondsten van JUSTI en F. en v. H. wat betreft het afwezig zijn der megakaryocyten. In geval II zijn deze wel aanwezig, doch ook weinig. Bovendien komt die overeenstemming tot uiting in het talrijk aanwezig zijn van de myeloblasten en myelocyten waarbij eveneens vele eosinofiel gekorrelde zijn.

Wat de regeneratie in het beenmerg betreft, mogen we op het aanwezig zijn van de erythroblasten in ons geval I wel besluiten tot een actie in het beenmerg, maar aangezien het aantal cellen per gezichtsveld verminderd is in vergelijking met

normaal beenmerg, toch nog niet tot die actie van normaal beenmerg. In schijnbare tegenspraak is hiermede de roode kleur van het beenmerg, die toch een sterken regeneratieven toestand van het beenmerg verwachten deed.

In geval II bestaat het beenmerg hoofdzakelijk microscopisch uit vetcellen, hoewel er hier en daar regeneratie is.

Macroscopisch is hier het gelatineuse merg zeer fraai over het grootste deel in den femur te zien.

Het vinden van haemosiderine komt met het geval van JUSTI en van F. en v. H. overeen.

Door FISCHER en v. HECKER en door BAHR in 2 praeparaten wordt niet die regeneratie gevonden als in het beeld van het beenmerg van de pernicieuse anaemie.

Wij vinden in één geval minder regeneratie dan normaal en in een ander geval voornamelijk gelatineus beenmerg, vondsten die met de genoemde overeenstemmen.

C. *Vergelijking van de gevonden veranderingen met de veranderingen gevonden bij de pernicieuse anaemie*

Nemen wij ter vergelijking de gegevens van WILLIAM HUNTER „*Severest Anaemia Vol. I, 1909, London*,” dan hebben we als hoofdpunten van vergelijking de vondsten omtrent de

- I. IJzerpigment-afzetting.
- II. Tongveranderingen.
- III. Maagdarmveranderingen.
- IV. Beenmergveranderingen.

Ad I: „An increase of iron is found in the first instance in these organs which are the seats of formation and destruction of the blood elements, e.g., in the spleen (where according to HUNTER it is least marked and sometimes absent), the bone-marrow, the lymphglands, and in especially high degree the liver. Further, iron is found where it is normally absent — in the epithelium of the kidney and pancreas.”

Door ijzeranalysen is een teveel aan ijzer in lever, milt en nier aangetoond en een bijzondere verdeeling van dit ijzer n.l.: het omgekeerde van het normale meer bevatten van ijzer door de milt dan de lever.

Wat de Indische spruw betreft, stelt het volgende tabelletje de plaatsen voor, waar een positieve ijzerreactie is gevonden.

F. en v. H.	JUSTI.		BAHR.	Onze gevallen.
tong	+	—	—	—
pancreas	+	—	—	—
milt (veel)	+	—	+	matig (6 gevallen) + (matig)
lever	+	+	+	matig (6 gevallen) + enorm veel en veel.
lymphogland. mesent.	+	—	—	—
beenmerg	+	+	—	+
darm	+	—	—	—

geval I: lymph. para-aort. +, lymph. ing. +

BAHR geeft voor de ijzerreactie van milt en lever van 6 gevallen op, dat deze niet zoo sterk is als de ijzerreactie van milt en lever bij perniciëuse anaemie.

We zien dus principieel weer geen verschil, maar misschien een gradueel verschil in de ijzerafzetting. In de milt vonden wij eveneens weinig ijzer.

Ad II (1). „The glossitic changes are of varying intensity in different cases — sometimes of an acute and subacute inflammatory character, followed later by degenerative and atrophic changes — at other times more chronic; and

(2) that they are closely similar to those met with in the mucosa of the stomach, and, less commonly, of the intestine.”

Wanneer de tongvondsten met de vondsten in de maag overeenkomen, dan krijgt men den indruk vooral ook naar aanleiding van wat JOLLY en NAEGELI omtrent de maag schrijven, dat deze vondsten in het algemeen overeenstemmen met de vondsten in de tong bij Indische spruw.

Ad IIIa. *Wat betreft de maag:* 1) Varying degrees of fatty degeneration of glandular cells, with or without 2) inflammatory changes, and especially 3) atrophy of the gastric tubules, these changes being accompanied by changes atrophic or fibrotic, in the other coats of the stomach. Some have regarded the process as essentially a degenerative one — an atrophy; while

others have regarded the process as an inflammatory one leading to atrophy.

NAEGELI: „Die Mukosa des Magens ist often atrophisch, häufiger fast normal. Eine Darmatrophie ist nicht notwendig vorhanden.”

JOLLY: „On a souvent signalé l'atrophie de la muquese de l'estomac et de l'intestin avec amincissement de la sous-muquese, sorte de sclérose de la paroi du tube digestif conduisant a l'atrophie des glandes. Cependant si les lésions de la muquese stomachale sont fréquentes (lésions atrophiques et inflammatoires) celles de la muquese intestinale manquent souvent.”

Bij de spruw vinden we bij JUSTI een gastritis atrophicans en in ons geval I een chronische gastritis opgegeven, bij de andere sectieverslagen lichtere teekenen van ontsteking, evenals in ons geval II, hetgeen er op wijst dat de maagvondsten met de boven beschreven maagvondsten bij pernicieuse anaemie alleen gradueel verschillen.

Ad IIIb. *Wat de darm betreft* worden er veranderingen opgegeven varieerende van eenige lichte lesies, atrophie tot diphterische colitis. Anderen nemen geen constante of karakteristieke verandering aan.

„In no case were these lesions either in anatomical character or severity, sufficient of themselves to originate the intense hemolytic anaemie by any interference with nutrition they may have been capable of producing.”

De opgaven omtrent de darmvondsten bij spruw passen geheel in dit kader. Eveneens zeer lichte ontstekingsachtige veranderingen. Men zou geneigd kunnen zijn de opgaven van JUSTI, MANSON-BAHR en ons geval I zelfs van sterkeren graad te denken in verband met de zeer weinige afwijkingen door NAEGELI en JOLLY opgegeven.

Ad IV. „The chief feature is the enormous number of nucleated red corpuscles (erythroblasts) in some cases constituting as many as one-quarter of the total number of red cells. Some of these are of very large seize, reaching 20 μ in diameter. They show a great varity in the appearance of the nuclei, some containing one spherical or irregular nucleus, others two or more nuclei, and in many the nucleus is rosette

shaped or broken up into fragments — a condition never seen, in the adult marrow in the normal state, either due to degenerative changes in the nucleus or to broken down mitotic figures. It appears clear that all intermediate forms can be found between the normal nucleated red corpuscles (EHRlich's „normoblasts") and those large forms (EHRlich's „megaloblasts" and „gigantoblasts").

The ordinary red corpuscles (normocytes) show the same variation in shape and size as are found in the blood in Addisonian anaemia. The colourless marrow cells undergo a proportionate diminution in number. The eosinophile cells appear to be less numerous in the newly formed marrow than in the normal marrow.

The giant cells are always few in number and comparatively small size."

NAEGELI geeft op: „Gewöhnlich sind im roten Marke Erythrozyten und Erythroblasten sehr zahlreich. Megalozyten lassen sich prachtvoll nachweisen, ebenso Megaloblasten. Die Zahl dieser letzteren wechselt ungemein. In eigenen Fällen waren sie stets in erheblicher Menge vorhanden, aber in einzelnen Knochen verschieden reichlich. Zu Normoblasten finden sich alle scheinbaren Zwischenformen. Überaus häufig ist Kernzerfall der roten Blutzellen; oft nehmen Makrophagen zahlreich rote Blutkörperchen in ihren Protophasmaleib auf, und man trifft dann eisenhaltiges Pigment als Residuen dieser Phagocytose. Basophil granulierten rote Blutkörperchen und Erythroblasten können selbst dann gefunden werden, wenn im Blute solche Zellen fehlen. Die Zahl der Riesenzellen wird meist als gering bezeichnet. Megakaryozyten fand ich sehr selten."

De vondsten bij Indische spruw hiermede vergelijkende, kunnen we de gevallen van JUSTI en OLLP met hun geleibeenmerg respectieve honiggeel beenmerg wel als zeer verschillend van het boven beschreven beeld beschouwen. Ons geval n°. II sluit zich hierbij aan.

De opgaven van BOVAIRD en FALCONER en ROWE zijn zeer kort, zoodat we ter vergelijking deze laatste opgaven niet kunnen beschouwen.

Er resten ons dus de vondsten van FISCHER en VON HECKER, BAHR en van ons geval N°. I.

Er is overeenstemming wat betreft het afwezig zijn respectieve weinig voorkomen van de megacaryocyten, door JOLLY eveneens voor pernicieuse anaemie opgegeven. Een mogelijk verschil is het bij spruw veel en bij pernicieuse anaemie (HUNTER) weinig eosinophiel gekorrelde zijn der witte bloedcellen in het beenmerg.

Het door HUNTER en NAEGELI opgegeven talrijk voorkomen der kernhoudende roode bloedcellen, komt niet in dien graad voor in onze gevallen en in het beeld door FISCHER en VON HECKER opgegeven. Er is dus een mindere graad van regeneratie.

Het meest gaat BAHR op dit punt van de regeneratie in, die daartoe zijn praeparaten vergelijkt met praeparaten van de pernieceuse anaemie en duidelijk aangeeft dat er geen overeenkomst is.

Tevens geeft BAHR als verschil op het donker rood en niet helder rood zijn van het beenmerg; hiermede stemt overeen het vuil donkergrijs rood opgegeven als kleur door FISCHER en VON HECKER en roodachtig bruin van JUSTI.

Samenvattend kunnen wij opmerken dat wanneer er mischien al een gradueel verschil is in de *tong*, *maag* en *darm*-vondsten, dit dan toch niet een duidelijk verschil is, zoo er al geen overeenstemming bestaat.

Wat de *ijzerafzetting* betreft, is er vermoedelijk overeenstemming.

Wat betreft de *beenmerg*-afwijkingen, bestaan er duidelijke verschillen wat de regeneratie betreft.

In analogie met het bloedbeeld kunnen we voor het beenmerg opgeven dat het verschil bestaat uit een in minder regeneratieven toestand verkeerenden van het beenmerg dan bij de pernicieuse anaemie meestentijds wordt gevonden.

HOOFDSTUK IV.

A. Bloedonderzoekingen bij zestien gevallen van Indische spruw.

De bloedonderzoekingen (Tabel I) geschieden volgens de gebruikelijke methoden. De roode en witte bloedlichaampjes werden twee maal geteld (soms zelfs meer) met gebruikmaking van de telkamer van BÜRGER en de vloeistoffen van HAYEM en TÜRK. Het haemoglobine-gehalte werd volgens SAHLI bepaald, gecorrigeerd en in procenten uitgedrukt. De praeparaten voor de differentieele telling van de witte bloedlichaampjes, waarbij tevens een indruk werd verkregen omtrent het roode bloedbeeld, werden gekleurd volgens LEISHMAN. Er werd in zooverre volgens ARNETH geteld, dat het aantal staafkernigen (klasse I) genoteerd werd en een enkele maal klasse II, III en IV te samen vergeleken werden met klasse V (Tabel II). Volgens de gebruikelijke meanderlijn (SCHILLING), zoo noodig een enkele maal volgens ROGERS, werd geteld. Het aantal der getelde witte bloedlichaampjes bedroeg 200.

Door het eigenaardige van het materiaal kon niet altijd nuchter onderzocht worden, wel is gezorgd dat het onderzoek steeds op ongeveer denzelfden tijd ('s morgens 10—11 uur) plaats had.

Alle patiënten waren typische spruwgevallen, waarvan geen ziektegeschiedenissen zullen worden opgegeven, daar er te veel in herhalingen vervallen zou moeten worden. Alle patiënten waren korter of langer in de tropen (Ned. O.-Indië). Alle hebben de typische spruwtong vertoond. Alle vertoonden de typische spruwontlasting, waarin bij alle herhaaldelijk veel

vetzure zeepen en vetzuren zijn aangetoond. Dysenterie kwam herhaaldelijk in de anamnese voor; alle behoorden tot de beter gesitueerde klasse. Geval N°. XI was met tetanie gecompliceerd. Urobilinogeen kon in alle, urobiline in enkele gevallen aangetoond worden. Bij verbetering der spruwsymptomen verbeterde ook de anaemie.

B. *Vergelijking van de gevonden veranderingen met het normale bloedbeeld.*

Ter vergelijking van de te bespreken veranderingen in het bloedbeeld staan ons als normale vondsten voor het bloedbeeld de gegevens ten dienste van DE LANGEN en LICHTENSTEIN, die het onderzoek van KOP ter vaststelling van de normale cijfers in de tropen herhaalden.

Daar onze patienten niet in de tropen onderzocht zijn, zouden we voor hen de normale vondsten voor hier te lande opgegeven, moeten aannemen. Hier staat tegenover, dat DE LANGEN en LICHTENSTEIN tot resultaat kregen: „Er is geen verschil tusschen het lymphocyten-percentage in Europa (volgens latere publicaties) en dat in Indië.”

„De Europeesche cijfers moeten evenwel nog nader worden bevestigd.”

KOP nu vond een lymphocyten-percentage van 50 0/0, de meeste schrijvers echter lager, evenals DE LANGEN en LICHTENSTEIN die als normaal opgeven:

	Eos.	Bas.	Segm. k.	Overg., M.	Lymph.
L: 8—9000	5	0.5	51	3.5	40
KOP: Mannen 6500	3.5	0.5	40	6	50
Vrouwen 7100					

De opgaven van andere zijden stemmen hiermede niet overeen. Bijv.:

	Eos.	Bas.	Staafk.	Segm. k.	Overg., M.	Lymph.
SCHILLING '14	3	1	4	63	6	23
NAEGELI '23, 7000	2—4	0.5		65—70	6—8	20—25

TABEL I.

Pat. No.	Geslacht	Datum	H.gl. ‰	E.	I.	L.	Eos.	Bas.	St.
I	Vrouw.	6. XII '22	56	2.505.000	1	5100	1	—	4
"	"	12. XII '22	62.5	2.415.000	1.12	5200	1	1	21/2
"	"	16. II '23	69	2.600.000	1.19	4350	1	1 1/2	51/2
"	"	20. IV '23	75	2.995.000	1.18	9200	2	—	1/2
"	"	5. VII '23	100	4.670.000	0.96	7100	20	1	1/2
II	"	29. IX '22	75	4.210.000	0.80	9500	—	—	—
"	"	20. X '22					1/2	1	5
"	"	9. XI '22	87.5	4.370.000	0.90	8100	1/2	2	4
"	"	18. I '23	85	3.930.000	0.98	5600	2	2 1/2	3
"	"	20. III '23	87.5	3.700.000	1.06	4700	1/2	—	21/2
"	"	24. IV '23	94	4.170.000	1.01	7500	3	—	11/2
III	Mannel.	8. I '23					—	—	1
"	"	20. I '23	49	2.030.000	1.2	8200	2 1/2	1 1/2	2
"	"	2. III '23					2	—	2
"	"	21. VI '23	75	3.580.000	1.05	5220	2 1/2	1	4
"	"	10. VII '23	70	4.070.000	0.86	6000			
"	"	30. X '23	100						
IV	"	5. IV '23					3	1/2	1/2
V	"	20. I '23	69	2.765.000	1.25	5900	1/2	1	2
VI	"	12. V '23	100	3.750.000	1.33	3300	—	—	81/2
VII	Vrouw.	21. IV '23	62.5	2.460.000	1.14	2740	1 1/2	1	61/2
VIII	Mannel.	2. III '23					3	1/2	2
IX	Vrouw.	6. VII '23					1/2	1/2	1/2
"	"	18. III '24	50	1.875.000	1.2	1950	1	—	—
X	"	15. II '24	93	3.530.000	1.18	7300	1 1/2	—	1/2
"	"	1. IV '24	94	4.215.000	1	8930	1/2	—	3
XI	Mannel.	4. III '24	66	2.780.000	1.18	9050	4	1	4
XII	"	25. III '24	61	2.025.000	1.5	5700	—	—	1
XIII	Vrouw.	28. III '24	94	3.945.000	1.08	5300	2 1/2	1	1
"	"	27. V '24	107	3.880.000	1.24	5280			
XIV	"	2. IV '24	52.5	2.525.000	0.94	3550	1/2	1	1/2
XV	Mannel.	22. VII '23	45	1.310.000	1.71	3700			
"	"	19. X '23	90	3.080.000	1.46	5000			
"	"	6. XII '23	95	3.200.000	1.48	4600			
"	"	27. III '24	95	4.160.000	1.15	6180	—	1/2	1 1/2
XVI	Vrouw.	10. IV '24	88	3.900.000	1.01	6760			

TABEL II.

No.	Datum	Kl. I	II, III, IV	V
IX	18. III '24	—	14	23 1/2
X	1. IV '24	3	49	16
XII	25. III '24	1	19 1/2	29
XIII	28. III '24	1	31	32
XIV	2. IV '24	1/2	19 1/2	29

Seg.	Overg.	Lymph.	Norm.	Anisoc.	Poik.	Polychr.	Resist.	Aanteekeningen.
77 $\frac{1}{2}$	1	16 $\frac{1}{2}$		+	+			Cabot's ringen, 1 promyelocyt.
65	2 $\frac{1}{2}$	23						
68	3 $\frac{1}{2}$	20 $\frac{1}{2}$		+	+			
72	9 $\frac{1}{2}$	16						
47	7	24 $\frac{1}{2}$						
53 6	5	42.4		+	+			
56	4	33 $\frac{1}{2}$						
51 $\frac{1}{2}$	2	40		+				
56	11 $\frac{1}{2}$	35		+	—			
52 $\frac{1}{2}$	6 $\frac{1}{2}$	38 $\frac{1}{2}$						
53	6	33 $\frac{1}{2}$						
41 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	55		+	+	+		
44	—	50		+	+	—		
34	3	59	2	+	+	—		
46	5	19 $\frac{1}{2}$						
61	1	34		+	+			enkele slecht ge- kleurde eryth.
76	2	17 $\frac{1}{2}$						
72	3	16 $\frac{1}{2}$						
59 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	29	1	+				
77	3 $\frac{1}{2}$	24		+				
42 $\frac{1}{2}$	5 $\frac{1}{2}$	50 $\frac{1}{2}$						
37 $\frac{1}{2}$	2	59 $\frac{1}{2}$	—	+	+		R	
68	4	26					R	
65	2	29 $\frac{1}{2}$						
53	3	35	1	+	+	—	R	
48 $\frac{1}{2}$	2 $\frac{1}{2}$	48	1	+	+	—	R	
63	5	28 $\frac{1}{2}$	—	+			R	
48 $\frac{1}{2}$	7	42 $\frac{1}{2}$	1	+	+		R	
47	3	48	—	+				

In MENSE '24 geeft SCHILLING een iets andere formule, nl.:

	Eos.	Bas.	Segm. k.	Overg., M.	Lymph.
SCHILLING '24	2—4	0—1	54—72	4—8	21—35

Tusschen deze opvatting van DE LANGEN c.s. en die van SCHILLING c.s. is dus een belangrijk verschil. Wij zullen ons aan de laatste houden met inachtneming der eerste.

Alle gevallen vertoonden een min of meer duidelijke anaemie met voor het *haemoglobine* 45 0/0 als laagste gehalte en hierbij behorende laagste *erythrocytenwaarde* 1.310.000 (No. XV). Belangrijker is echter, dat in slechts 3 van 14 hierop onderzochte gevallen een belangrijk verhoogde kleurindex gevonden werd.

Nemen we als onderste grens 1.3 voor in aanmerking komende verhooging aan, dan vonden we in gevallen VI, XII en XV respectieve 1.33, 1.5 en 1.7. Alle andere gevallen waren minder dan 1.3 of zelfs kleiner dan 1.

Wat de *leucocyten-tellingen* betreft, kunnen we als norm 7000 aannemen, zonder dan de in vijf gevallen gevonden waarden van 9200 I, 9500, 8100 II, 8200 III, 8930 X en 9050 XI als een leucocytose te durven beschouwen met het oog op de getallen van DE LANGEN en LICHTENSTEIN. De getallen 7100 I, 7500 II en 7300 X kunnen we als normaal beschouwen.

Twaalf maal vonden wij een matige hypoleucocytose n.l. van 7000—5000 L = 5100, 5200, 5600, 5220, 5900, 5700, 5300, 5000, 6180, 6000, 6760, 5280; een uitgesproken hypoleucocytose van 5000—3000 zes maal: 4350, 4700, 3300, 3550, 3700, 4600; een bepaalde leucopenie tweemaal: 2740, 1950.

Van de 29 bepalingen dus 9 × normaal en 20 × een min of meer duidelijk uitgesproken hypoleucocytose (12 × matig, 6 × duidelijk, 2 × sterk).

De *procentische tellingen* leverden het volgende op:

Wat de *eosinophiele leucocyten* betreft, wordt respectieve 5, 3.5, en 2—4 0/0 als normaal opgegeven. Onder 3 0/0 als norm. waren er van 29 tellingen 23, normaal 4 tellingen.

Duidelijke afwijkingen gaven slechts 2 tellingen nl.: No. I, 5 VII '23 met 20 0/0 en no. III 21 VI '23 met 24 1/2 0/0. Beide patienten waren snel aan het genezen, gebruikten groote quantiteiten vleesch; wormeieren waarop speciaal gezocht werd, werden niet gevonden.

Wat de *basophile leucocyten* betreft, met als norm respectieve 0,5, 0,5, 1 en 0,5%, vinden we ze $12 \times$ afwezig, $4 \times$ 0,5% en $9 \times$ 1%, dus respectieve $5 \times$ of $14 \times$ normaal. Slechts $4 \times$ meer dan 1% met als maximum $2\frac{1}{2}\%$. Dit mogen we toch zeker niet als een duidelijke afwijking beschouwen maar wel als schommelend binnen normale grenzen; er zijn evenveel boven als onder 0,5% (12 en $13 \times$).

Wat de *staafkernigen* betreft, zij opgemerkt, dat het bepalen hiervan zeer gebonden is aan den subjectieven indruk van den onderzoeker. Waar de eene onderzoeker staaf- of worstvormige kern aanneemt, zal een andere onderzoeker meenen nog te maken te hebben met een verbindingsstuk of een boven elkaar of tegen elkaar aan liggen van enkele segmenten.

Wanneer wij 4% als norm aannemen, dan vonden we $8 \times \frac{1}{2}\%$ of geen staafkernige, $13 \times$ minder dan 4%, $4 \times$ gelijk aan 4% en slechts $4 \times$ meer dan 4% met een maximum van $8\frac{1}{2}\%$.

Een vermindering der staafkernigen mogen wij mijns inziens hier wel aannemen, nl. $21 \times$ minder dan 4%.

Een bevestiging van deze verschuiving naar rechts vinden we in tabel II, waar in 5 gevallen klasse V volgens ARNETH, werd bepaald. We kunnen zeer zeker hieruit eveneens tot deze verschuiving naar rechts besluiten.

Wat de *segmentkernige neutrophiele leucocyten* betreft, kunnen wij als normaal respectieve 51% (DE LANGEN), 40% (KOP), 54—63—72% (SCHILLING) en 65—70% (NAEGELI) beschouwen.

Meer dan 63% vonden wij $9 \times$, met een maximum van $77\frac{1}{2}\%$.

Meer dan 51% en minder dan 63% vonden wij $10 \times$.

Meer dan 40% en minder dan 50% vonden wij $8 \times$.

Minder dan 40% slechts $2 \times$, met een minimum van 34%. Hier is echter volgens ROGERS geteld wat de lymphocytose ten voordeele kan geweest zijn, zoodat dus beter misschien $37\frac{1}{2}\%$ als het minimum kan beschouwd worden. Pat. I en II kwamen niet onder de 50%. Pat. I wel is waar $1 \times$ doch dit ging ten voordeele van de eosinophielen. Wanneer we 63% als norm beschouwen, dan hebben we te lage procenten in 21 van 29 tellingen. Beschouwen we 51% als norm, dan slechts in 11 tellingen.

Hier is dus van belang welk standpunt we innemen ten opzichte van de norm.

Wat de *overgangscellen en mononucleairen* betreft, is de norm respectievelijk 3,5, 6,6 en 6—8 %. We vonden 24 × mindere waarden dan 6 %, waarvan 6 × tusschen 3,5 % en 6 %, 4 × waarden tusschen 6 en 8 % en slechts éénmaal meer dan 8 % n.l. 9½ %. Hier kunnen we in het algemeen wel een vermindering aannemen, ook al nemen we het laagste als normaal opgegeven procent aan.

Wat de *lymphocyten* betreft, is de norm respectievelijk 40, 50, 23 en 20—25 %.

Minder dan 23 % in 6 tellingen met als minimum 16 %.

Meer dan 23 % en minder dan 40 % 13 tellingen.

Meer dan 49 % en minder dan 50 % 5 tellingen.

Meer dan 50 % 5 tellingen.

In het geheel dus 10 tellingen meer dan 40 %, die in het algemeen, behoudens KOP, te hoog wijzen. Volgens SCHILLING-NAEGELI echter 23 × een te hoog percentage met als maximum 59 %. In dit geval waren 6 weken later de lymphocyten gedaald tot 19½ % ten voordeele van de eosinophielen. 6 × werden te lage procenten genoteerd.

Anisocytose werd 12 × bij 15 patiënten gevonden.

Poikilocytose werd 8 × gevonden.

Polychromatophilie 1 ×, waarbij tevens *Cabotsrings* waren.

Normoblasten in 5 praeparaten, een maximum van 2, per 200 leukocyten.

Megaloblasten werden nimmer gevonden.

Basophiele punctatie kwam niet voor.

Myelocyten: Er werd één promyelocyt gezien in het praeparaat met de polychromatophilie.

Resumeerend vinden wij: een duidelijke anaemie waarvan de kleurindex nooit veel boven 1 was, behoudens 3 gevallen waar kleurindices grooter dan 1,3 werden gevonden; een matige hypoleucocytose, welke een enkele maal een sterkeren graad bereikt; een relatieve neutrophiele hypoleucocytose en een relatieve lymphocytose van matigen graad; deze laatste afwijkingen worden minder naarmate men lager norm voor de neutrophiele leucocyten aanneemt; verschuiving naar rechts;

enkele maal eosinophilie in de reconvalescentie, overigens verminderd; overgangscellen iets schommelend onder en basophielen binnen de normale grenzen.

Anisocytose komt veel, poikilocytose minder, basophile punctatie niet voor. Van de regeneratiekenmerken komen polychromatophilie zeer zelden en normoblasten weinig voor. Megaloblasten werden niet gezien.

C. Vergelijking van de gevonden veranderingen met de door anderen gevonden veranderingen.

Voornamelijk zullen onze vondsten vergeleken worden met de opgaven in het literatuur-overzicht, doch zullen deze ook onderling, voor zoover noodig, vergeleken worden.

Dat de anaemie zoo uitgesproken voorkomt in de doodelijk verloopende gevallen, zooals ROGERS opgeeft, wordt niet altijd bevestigd (BAHR, BOVAIRD, JUSTI).

Onze vondsten stemmen het meest overeen met de opgave van BAHR (1914) die polychromatophilie, verandering in de grootte en vorm der erythrocyten slechts tweemaal en kernhoudende roode bloedcellen slechts éénmaal, kort voor het optreden van den dood zag. In de totale en differentieele tellingen der witte bloedlichaampjes vond hij zelfs geen noemenswaardige veranderingen.

In „*Byam and Archibald 1923*”, geeft dezelfde schrijver niet op dat in de terminale stadia een sterke anaemie kan gemist worden. Normoblasten kunnen vlak voor den dood optreden. Dit laatste kunnen we niet bevestigen, aangezien patiënt No. III geheel hersteld is en van de andere patiënten met normoblasten-opgaven de prognose nog niet infaust is. Eveneens behoeft leucopenie niet in de terminale stadia voor te komen.

Overeenstemming wat betreft de verhooging van den kleur-index, het zelden voorkomen der polychromatophilie en de poikilocytosis. Megalocytosis misten wij.

Met STITT's opgave kunnen we geheel overeenstemmen, uitgezonderd de opgegeven toename der mononucleairen.

De toename der mononucleairen en eosinofielen door BROWN opgegeven, kunnen wij, wat het laatste betreft, slechts als sporadisch voorkomend bevestigen.

Deze opgave schijnt door CASTELLANI overgenomen te zijn. Alleen de laatste schrijver geeft een verlaagden index op, hetgeen wij voor enkele gevallen kunnen bevestigen.

Low's beschrijving in de „Pathologie Exotique” wijst wel meer op de overeenkomst met het bloedbeeld der pernicieuse anaemie dan wij vonden.

Wat het eerste gedeelte van de opgave van VAN DER SCHEER, n.l. het plotseling en onverwachts snel toenemen der anaemie, betreft, zijn wij niet in staat geweest dit te constateeren. Er is overeenstemming in het optreden van den verhoogden kleurindex, de poikilocytose, het nooit vinden van megaloblasten en zelden vinden van normoblasten. Deze laatste dan in gezonde gevallen, wat weer meer zou overeenkomen dan slechts het optreden voor den dood (BAHR).

Er wordt geen constante verandering in het leucocytenbeeld opgegeven, wel een enkele maal toename der eosinophilen (12 %), hetgeen dus met 2 onzer gevallen overeenstemt.

BOVAIRD vond een kleurindex nooit veel boven 1; wij vonden ook wel hogere waarden; in het algemeen eveneens nooit veel boven 1. Er werden geen kernhoudende erythrocyten gevonden, wat nog minder is dan wij vonden; zelfs bij het letaal verloopende geval geen afwijkingen in de roode bloedcellen, hetgeen niet overeenkomt.

BASTEDO en FAMULENER geven de verschijnselen van pernicieuse anaemie speciaal voor 2 letaal verloopende gevallen op, die bij het letaal verloopende geval van BASSETH SMITH als niet voorkomend worden opgegeven. In het witte bloedbeeld overeenstemming.

Het geval van COATES-TIDY stemt alleen overeen met ons geval No. III, 20, I, '23; zoo ook het geval van FALCONER-ROWE dat letaal verliep.

De vondsten van FISCHER en VON HECKER stemmen overeen, geringe poikilocytose, index 1.5, 14 dagen voor het intreden van den dood geen normoblasten. Myelocyten 1 %, wat wij slechts zeer sporadisch vonden. Een door OLLP opgegeven geval ver-

toonde megaloblasten en megalocyten, dus hierin geen overeenstemming; het andere door hem opgegeven letaal verloopende geval weer overeenstemming met geval No. III, 20, I, '23.

Op dit laatste meergenoemde geval gelijkz eveneens een door ELDERS genoemd geval.

Overigens is er overeenstemming met de opgave van ELDERS wat betreft den verhoogden index, het zelden vinden der polychromatophilie en der anisocytose. Het laatste geeft hij op ook voorkomend in lichtere gevallen en steeds belangrijk aanwezig, dit laatste dus meer dan wij meenen voor te komen. Het niet vinden van basophile korreling en megalocytose komt overeen. Normoblasten waren eveneens matig aanwezig.

Wat betreft de verminderde bloedplaatjes, hebben wij geen ervaring.

De twee gevallen van NOLEN en het ééne geval van SCHAEFFER van niet-tropische spruw, zou ik wegens het bijzondere van deze gevallen in dit verband niet willen bespreken.

Met SCHILLING stemt overeen dat de anaemie voornamelijk van het aplastische type is, wanneer wij hieronder verstaan dat de regeneratieve kenmerken minder uitgesproken zijn. Voorts overeenstemming wat betreft het leucocytenbeeld, nl.: Verminderd aanwezig zijn der eosinophilen en mononucleairen; leucopenie, lymphocytose en verschuiving naar rechts. Onze gevallen vertoonden geen plotselinge remissies.

Er is dus overeenstemming waar SCHILLING opgeeft dat de megaloblastische ontwikkeling niet zoo veelvuldig optreedt als bij den „Morbus Biemer”.

Met de opgave dat bij zware kachexie de perniciose anaemie eerst begint, stemt ons letaal verloopend geval overeen, zoo ook de opgaven van BAHR, BASTEDO en FAMULENER, FALCONER en ROWE, minder sterk OLLP, FISCHER en VON HECKER.

Dat het voornamelijk voorkomende aplastische bloedbeeld terug te voeren is tot de vroeg bestaande verzwakking, zou overeen kunnen stemmen, niet met de bovengenoemde, maar met de letaal verloopende gevallen van BOVAIRD, BASSETH-SMITH en JUSTI.

Al onze gevallen zijn vol ontwikkelde spruwgevallen, waar-

van de meeste reeds genezen zijn en waarbij voor de overige de prognose niet ongunstig is te stellen. Dit is geheel tegenovergesteld aan het optreden van het aplastisch bloedbeeld bij de pernicieuse anaemie, waar het, zooals we gezien hebben, een zeer ongunstig teeken is. Zonder meer mogen we bovengenoemde verklaring van SCHILLING niet aannemen.

Resumeerend stemmen onze vondsten overeen met die van VAN DER SCHEER, MANSON-BAHR, de Amerikaansche opgaven en min of meer met de overige beschreven gevallen. Slechts BROWN en CASTELLANI zijn afwijkend voor het witte bloedbeeld.

D. *Vergelijking van de gevonden veranderingen met de veranderingen gevonden bij de pernicieuse anaemie.*

Niet, zooals we dat gedaan hebben voor de Indische spruw, zullen we een overzicht van de litteratuur omtrent het bloedbeeld bij de pernicieuse anaemie geven, aangezien dit niet wel doenlijk is, doch zullen we enkele beschrijvingen ter vergelijking als standaardbeschrijvingen beschouwen.

Wat betreft de totale bloedhoeveelheid, stolling van het bloed, kleur van het serum (bilirubine gehalte), haemoglobine in het serum, serumeiwit, globuline en fibrine, staat ons geen vergelijkingsmateriaal ten dienste.

We vinden nu bij NAEGELI (1923) opgegeven: „Die roten *Blutkörperchen* sind in ihrer Zahl oft enorm herabgesetzt. Wenn schon Werte nahe einer Million in mm.³ häufig bei der ersten Untersuchung gefunden werden, so sind in den Vollstadien Zahlen von 800.000, 600.000, 400.000 die Regel, ja selbst tiefere Werte durchaus nicht selten.”

Lage *erythrocyten-waarden* zijn voor de spruw ook opgegeven, in het bijzonder door VAN DER SCHEER. Hier echter wordt nadruk gelegd op de lage waarde bij eerste onderzoek. Het is mogelijk, dat enkele van onze nog niet genezen gevallen lagere erythrocyten-waarden zullen bereiken, maar wij vonden hogere waarden bij patiënten met geheel ontwikkeld ziektebeeld.

Dit komt eveneens goed uit in een tabel van BOERELMAN, waar de erythrocyten-waarden bij eerste telling worden opgegeven en waar 15 van de 21 gevallen van pernicieuse anaemie onder ons gevonden minimum 1.310.000 blijven.

Wat betreft het *haemoglobine-gehalte* kunnen we dezelfde opmerking maken, al kunnen lage waarden bereikt worden.

„Selbstverständlich ist auch das Hb. reduziert und bei den Vollbildern werden gewöhnlich 20—30 %, in den ganz schweren Fällen 12—10—8—7 % gefunden.” Dit geldt voor de pernicieuse anaemie, doch volgens ons zeker niet voor de Indische spruw.

Kleurindex: „Zu den auffälligsten Erscheinungen der Krankheit gehört die absolut sichere, von mir allein mehr als tausendfach festgestellte Tatsache, dass die Erythrocytenwerte relativ stärker herabgesetzt sind als die H.b.Zahlen also ein hoher Farbenindex gefunden wird. Damit setzt sich der Blutbefund in groszen Gegensatz zu fast allen anderen Anämien. Durch die Rückkehr der Erythropoese in embryonalen Bahnen kommt es eben zur Bildung abnorm groszer, abnorm Hb- und abnorm eiweisreicher Erythrozyten. Beweisend sind nur die sicheren Megalozyten und F. I. über 1.3 und um so mehr, je höher der F. I. ausfällt. In manchen regenerativen Stadien und bei hämolytischer Anämie sind die Werte auch etwas über 1—1.3 und darf daher ein mässig erhöhter F. I. in seiner Bedeutung nicht überschätzt werden.”

We hebben gezien dat door vele schrijvers een verhoogde index opgegeven wordt, hoewel ook met de bijvoeging: wanneer de anaemie sterkeren graad bereikt. Daar er toch cijfers als 1.5 MANSON-BAHR, 1.66 OLLP en door ons 1.5, 1.7 opgegeven worden, schijnt hier weinig verschil te bestaan, tenzij cijfers als 1.25 STITT, ELDERS, 1.17 SCHILLING, 1.15 BASTEDO en FAMULENER, nooit veel boven 1 BOIVARD, meer gevonden worden, waar onze cijfers wel op wijzen.

Wat de microscopische bezichtiging van de erythrocyten betreft: „Meist sind diese etwas grösser als normal; dazu kommen in wechselnder Menge typische Megalozyten. Mikro- und Poikilozyten sind öfters zahlreich, aber mitunter fast fehlend.” Hier is dus eenige overeenstemming wanneer de anaemie sterkeren graad bereikt, waar ons geval II een uitzondering op

maakt. ELDERS noemt eveneens anisocytose in lichte gevallen. BAHR zag de anisocytose en poikilocytose zelden.

„*Polychromatische Zellen und basophil punktierte Erythrocyten* können manchmal in ansehnlichen Mengen bemerkt werden, bei schweren Zuständen sind sie spärlich, vor dem Tode gewöhnlich nicht vorhanden; dagegen überschwemmen sie zu Tausenden in den Stadien ausgesprochener Remission das Blut. Sie sind wie überall auch hier die Anzeichen der Regeneration.”

Dit eerste symptoom vonden wij wel zeer veel minder voorkomend, hetgeen overeenstemt met de vondsten van anderen. Wat betreft het optreden voor den dood vonden wij verschil, door anderen wisselend opgegeven. Het laatste symptoom troffen wij in het geheel niet aan.

„Das *Vorkommen kernhaltiger roter Blutkörperchen* ist ein sehr launenhaftes. Sehr selten trifft man sie relativ reichlich, meist musz man sie sehr lange suchen, oft fehlen sie auch ganz. Auszer zu Zeiten ausgesprochener Besserung überwiegen die Megaloblasten. Da ihre Anwesenheit sehr grosze diagnostische Bedeutung verdient, so musz in einem zweifelhaften Falle sorgfältig und lange auf Megaloblasten gesucht werden.

Eine Diagnose der Krankheit schien früher bei stark fortgeschrittener Remission unmöglich; dies gilt aber heute nur für das klinische Bild, nicht für den genauen Blutbefund. Es ist höchst beachtenswert, dasz selbst bei Hb. werten von 70, ja 100 % der Blutbefund noch typisch ist (z.B. Megalozyten und noch Megaloblasten).”

In GILBERT en WEINBERG vinden we: „*Hématies nucléées*. Elles sont constamment observées dans les formes plastiques de l'anémie pernicieuse cryptogénétique. Leur nombre oscille presque toujours entre 2 et 5 pour 100 leucocytes. Elles apparaissent souvent par poussée précédant une amélioration ou une aggravation, ces poussées sont parfois contemporaines d'une infection intercurrente ou de la période agonique. Les normoblastes sont assez nombreux. Les megaloblastes figurent pour un chiffre variable, tantôt ils sont peu nombreux, tantôt au ocntraire ils sont plus abondants que les normoblastes.”

Wat beide schrijvers e.a. betreft, is er dus verschil in het optreden der megaloblasten, die toch bij de Indische spruw

niet opgegeven worden. (Uitgezonderd SCHILLING en OLLP, ieder in één geval). De normoblasten worden in het algemeen als wel voorkomend opgegeven, doch zelden en dan in klein aantal.

Hier vinden wij dus eveneens een verschil.

Witte bloedlichaampjes: „Die weiszen Blutkörperchen sind bei perniziöser Anämie, wenige Specialfälle z.b. Blutkrisen oder Komplikationen oder Initialfälle abgerechnet, stets vermindert und zwar in allererste Linie die neutrophile Leucocyten, während eine wesentliche Verminderung der Lymphocyten bei der Intaktheit des lymphatischen Apparates gar nicht oder nur durch Komplikationen entsteht. So begegnet man trotz Leucocyten-Zahlen von 4000, 3000, 2500 und tiefer, vielfach sehr hohen Prozenten: 40, 50, 60 %/o.”

Wij vonden een duidelijke vermindering in 8 gevallen. BAHR vond geen afwijkingen, v. D. SCHEER geeft geen cijfers. In het algemeen wordt een matige vermindering opgegeven of wordt er niet op dit punt ingegaan. We kunnen hieruit besluiten dat het aantal leucocyten minder duidelijk en minder algemeen verlaagd is bij de Indische spruw.

Wij moeten ons wat het *procent der lymphocyten* betreft, op het standpunt van NAEGELI stellen en vonden dan in 23 van 29 tellingen een te hoog percentage. BAHR en v. D. SCHEER vonden geen constante afwijkingen. In het algemeen wordt wel een lymphocytose opgegeven. Ook dit symptoom komt dus minder duidelijk en minder algemeen voor wanneer wij een andere norm aannemen.

„Eingehende Untersuchungen zeigten nur wichtige Befunde an den *Monozyten*. Ihre Zahl sinkt parallel der Schwere der Anämie und geht in extremen Stadien auf $1\frac{1}{2}$ —1 %/o zurück. Dieser Befund ist so konstant, dasz ich ihn mit zur Diagnose verwerte. Bei Durchsicht meiner Fälle treffe ich auch nicht einen einzigen ohne Verminderung dieser Zellart.” Onze vondsten van in 24 tellingen lagere waarden dan de norm van NAEGELI, zouden iets dergelijks doen veronderstellen. Uitgezonderd CASTELLANI-BROWN, zoo ook STITT, die een vermeerdering der mononucleairen plus overgangscellen geven, vinden we hieromtrent bij de andere schrijvers geen opgaven.

De eosinophile leucocyten: „Diese sind stark reduziert und fehlen

nicht selten ganz, besonders in den schwersten Krankheitsstadien." Met onze vondsten is er wel overeenstemming, hoewel niet altijd; de twee gevallen dat we 20 % en 24½ % vonden, uitgezonderd. Er wordt echter voor de pernicieuse anaemie bij snel beginnende genezing eveneens een verhooging der eosinophilen opgegeven.

„*Myelozyten* finde ich in der Mehrzahl der Fälle 1½ bis ca. 1½ %." Sporadisch worden deze bij de spruw opgegeven.

NAEGELI gaat op de *verschuiving volgens ARNETH* niet in. SCHILLING geeft op: „Die Verschiebung nach rechts, Zunahme hoch segmentierter Zellen kommt vor (Spruw, perniciososa, usw.), ist aber praktisch unwichtig und zeitraubend feststellbar."

Hier is dus overeenstemming, opgegeven door SCHILLING, FISCHER en VON HECKER, ELDERS, en onze vondsten.

Het aan de hand van NAEGELI beschreven normale witte bloedbeeld geeft hij op als zoodanig in 90 % der gevallen voor te komen. Leucocytose, kortdurend en van matigen graad, kan wel optreden, wanneer het beenmerg een vernieuwde actie op déze wijze en niet door een bloedcrise openbaart. Matige leucocytose vonden wij een enkele maal.

Bloedplaatjes: „Zu den wichtigen Symptomen des Blutbildes gehört die sehr starke oft extreme Abnahme der Blutplättchen. Dabei sind dann aber die wenigen vorhandenen Plättchen oft abnorm grosz. Diese Verhältnisse gehören zu den wesentlichen, nie fehlenden Erscheinungen der perniziösen Anaemie."

Er wordt aangenomen, dat de bloedplaatjes uit megakaryocyten ontstaan, voor welke aanname pleit het parallel aan elkaar gaan der bloedplaatjeswaarde en het aantal dezer cellen, zoo in het bijzonder de afname van beide bij pernicieuze anaemie.

Normaal wordt 150.000, 250.000 en 300.000 opgegeven.

Cijfers ter vergelijking vinden we slechts bij FALCONER en ROWE, zij telden 97.000 (55 % Hgl.) ELDERS geeft op, dat er weinig bloedplaatjes (geschat) zijn, als de anaemie op het hevigst is. Volgens SCHILLING komen de bloedplaatjes overeen met de vondsten bij de pernicieuse anaemie.

Wij vonden wel afwezigheid der megakaryocyten in het beenmerg, zoo ook JUSTI en FISCHER en v. HECKER.

Resumeerend vinden we als verschil in de veranderingen in

het bloedbeeld van de Indische spruw en van de pernicieuse anaemie een in minderen graad voorkomen van al de kenmerken, die voor het bloedbeeld der pernicieuse anaemie worden opgegeven. De kleurindex is meestentijds minder verhoogd. Het verschil treedt voornamelijk op in de kenmerken der regeneratie. Door alle onderzoekers opgegeven en door ons bevestigd is de afwezigheid van megaloblasten.

HOOFDSTUK V.

A. De bepaling der osmotische resistentie van de roode bloed- lichaampjes volgens HAMBURGER-BRINKMAN bij 6 gevallen van Indische spruw.

Ik volgde de methode zooals die door BRINKMAN opgegeven is, zooals hij mij deze ook mededeelde en met oplossingen, voor de ontvangst waarvan ik hem hier dank zeg. Ter verkrijging van de isotonische vloeistof neme men 900 c.c. van een oplossing A (25 gr. Na_2HPO_4 . 7 aq. op 1 Liter aq. dest.), voeg hier 100 c.c. van een oplossing B (17 gr. KH_2PO_4 op 1 Liter aq. dest.) en 50 c.c. aq. dest. bij. De verandering door PAASSEN opgegeven, n.l. het verkrijgen van het te onderzoeken bloed door venapunctie en 8 c.c. hiervan opvangen in 2 c.c. 2% Kaliumoxalaat-oplossing en slechts tweemaal wasschen, heeft geen andere uitkomsten opgeleverd. Daar BRINKMAN betoogt dat het aanbeveling verdient steeds gelijke methodes te gebruiken, leek het mij ondienstig deze nog zoo weinig gebruikte methode reeds weer te veranderen, waar immers bij SOMMERS zoo duidelijk is uitgekomen, op hoeveel verschillende wijzen de resistentie bepaald wordt.

Men neemt twee series van 8 buisjes van ongeveer 3—4 c.c. inhoud, steriel en goed gereinigd. Van serie A worden de buisjes gevuld met 2 c.c. isotonische oplossing, die van serie B met 2 c.c. van de hypotonische oplossingen in dalende concentratie.

Bij ieder van deze buisjes voegt men een gelijke hoeveelheid bloed (16 $\times$). Het schatten der haemolyse geschiedt volgens de methode van ARRHENIUS. Bij eenzelfde buisje met 2 c.c.

FIG: I. 3.1.'24.

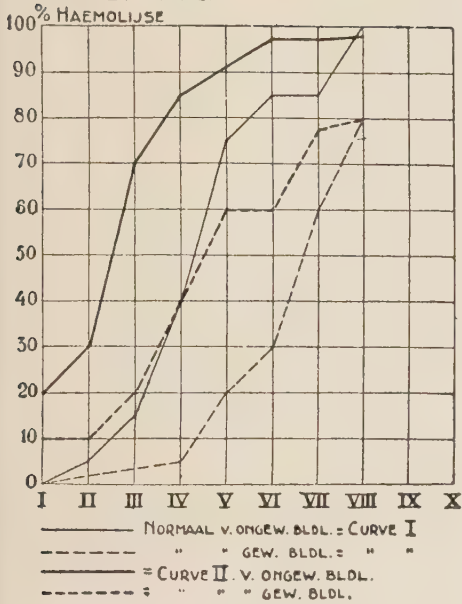


FIG: II.

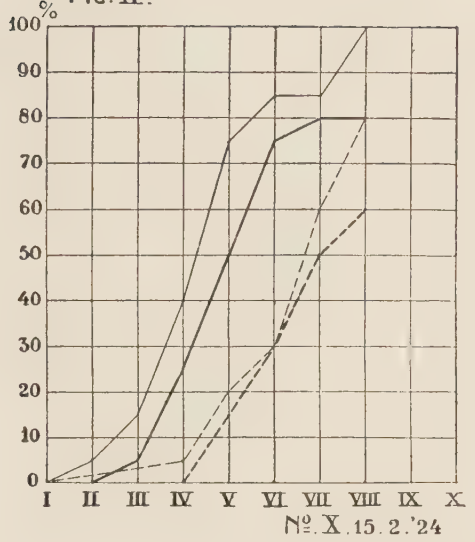


FIG: III.

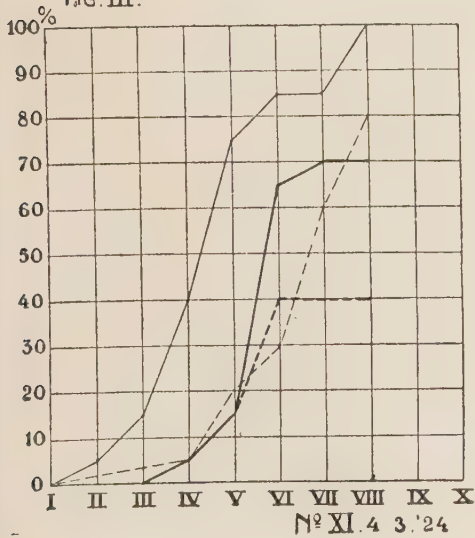
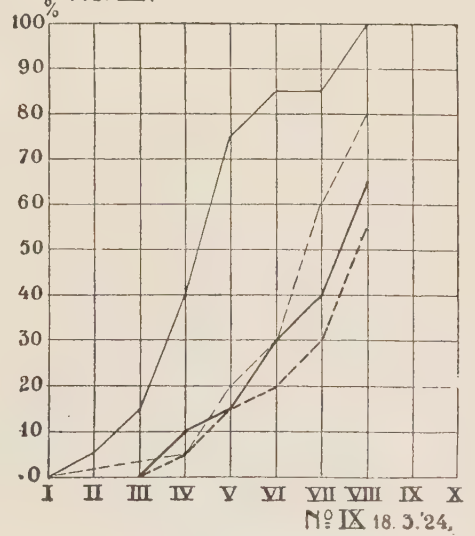
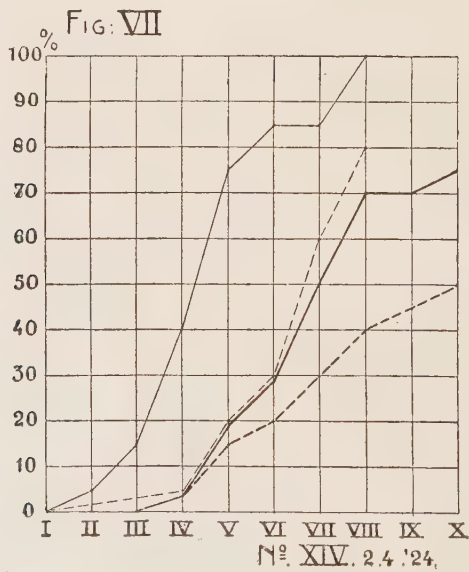
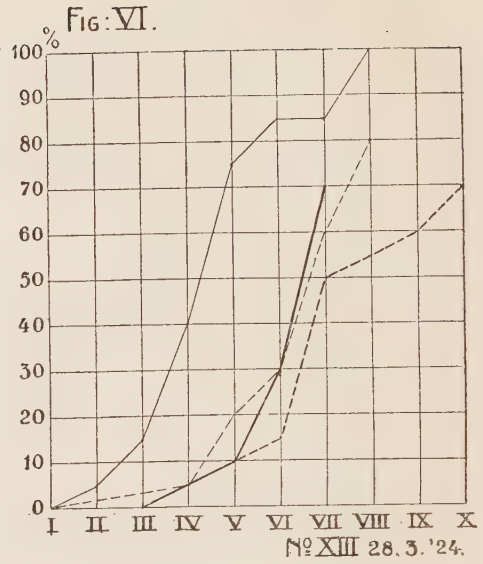
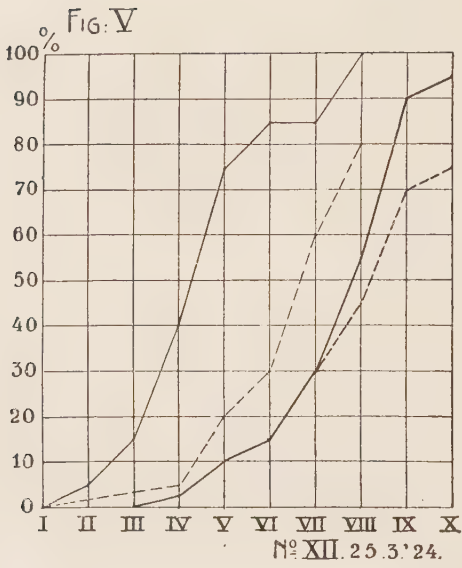


FIG: IV.





aqua dest. wordt dezelfde hoeveelheid bloed gevoegd, waarin dan 100 % haemolyse optreedt. Om hieruit de kleurschaal van 80, 60, 40, 20 en 10 % haemolyse te verkrijgen, is verdunning noodzakelijk. Als minimum benodigde hoeveelheid van 100 % haemolyse werden 3 buisjes met 2 c.c. aq. dest. gebruikt. Ter verkrijging van een steeds gelijke hoeveelheid bloed, werd een pipetje als bij de haemoglobine-bepaling volgens SAHLI gebruikt.

In het geheel zijn dus noodig $2 \times 8 + 3 = 19 \times$ zoo'n pipetje met bloed, dat verkregen werd door het maken van een kleine incisie in een vingertop, een enkele maal in een oorlelletje. Bovendien werden tegelijkertijd de erythrocyten en leucocyten geteld, het haemoglobine-gehalte bepaald en werden strijkpraeparaten gemaakt. Hoewel bij enkele patiënten dit geheel zonder eenige moeite ging, was het bij andere zeer bezwaarlijk de pipettes zoo vele malen gevuld te krijgen. De buisjes van serie B worden na doorschudden, na 5 minuten of langer wachten wat geen verschil maakt, afgecentrifugeerd. Het aflezen geschiedt door vergelijking van de buisjes met de buisjes van de kleurschaal. Bijv. lichter gekleurd dan 10 % is 5 %, donkerder dan 10 % en lichter dan 20 % is 15 %, enz. Zeer weinig verschil met 40 % of 60 % is respectieve 35 % en 45 % of 55 % en 65 %. Boven 80 % oordeele men naar de hoeveelheid overgebleven bloedlichaampjes. Nauwkeuriger is niet noodig.

De buisjes van Serie A worden na doorschudden, 5 minuten wachten, afgecentrifugeerd, waarna de bovenstaande vloeistoffen worden afgepipetteerd, nauwkeurig toeziende geen roode bloedlichaampjes mede te zuigen. Men voegt 2 c.c. isotonische oplossing toe en herhaalt deze bewerking, nogmaals afpipetteren en toevoegen. Wanneer zodoende de erythrocyten $3 \times$ gewassen zijn, worden de buisjes met hypotonische vloeistoffen in dalende concentratie gevuld, doorgeschud, gewacht, gecentrifugeerd en afgelezen als voor serie B.

Daarna wordt de curve geteekend zooals aangegeven is. In onze teekeningen zijn de verschillende concentraties met romeinsche cijfers aangegeven. $I = \frac{1}{2} I$, $II = \frac{9}{10} \times \frac{1}{2} I$, $III = (\frac{9}{10})^2 \times \frac{1}{2} I$, enz.

Een handige klinische methode is dit zeker niet. Nadat de buisjes gevuld zijn, en het bloed is afgenomen, heeft men minstens nog twee uur voor de verdere bewerking noodig.

In figuur I stelt curve I de resistentie voor van het bloed van een normalen man, welke we als norm zullen aannemen. Deze norm is in vergelijking met de norm door PAASSEN opgegeven, iets naar rechts verschoven, beginpunten stemmen overeen. Vergeleken met de norm door BRINKMAN opgegeven, is deze ook weer iets naar rechts verschoven. De wisselende factoren zijn hier de als normaal beschouwde personen en misschien bij PAASSEN de veranderde bloedafname.

Dat toch dit als geen belangrijk verschil mag gelden, blijkt uit de overeenstemmende curve bij een geval van haemolytische icterus gevonden. In fig. I is curve II van een zoodanige patiënt. (Hgl. 86 %). Bij vitaalkleuring talrijke gegranuleerde erythrocyten. Eos. — %, Bas. — %, Staafk. $2\frac{1}{2}$ %, Segm. $77\frac{1}{2}$ %, Mon. 4 %, Lymph. 16 %, Anisocytose, 2 Normoblasten. De resistentie-bepaling met NaCl oplossingen gaf een beginhaemolyse bij 0.56 %, duidelijk bij 0.54 %, een maximale resistentie van 0.38 %, bij 0.40 % duidelijk.

Uit curve II lezen wij, dat de resistentie van alle erythrocyten is afgenomen, de minimale haemolyse vervroegd, de maximale resistentie nagenoeg normaal. Er is een wat meer dan normale toename van de resistentie door het wasschen in het bovendeel der curve, hetgeen wil zeggen, dat de gewasschen roode bloedlichaampjes een eindhaemolyse vertoonen, die minder sterk van de norm afwijkt dan de niet gewasschene, of dat de jongere erythrocyten dus meer invloed ondervinden van het wasschen dan de oudere.

Ten opzichte van de norm vinden we voor 5 van de 6 gevallen van Indische spruw de minimum haemolyse voor de ongewasschen roode bloedlichaampjes vertraagd. Het geval X gedraagt zich anders. Deze 5 gevallen vertoonen bij een gelijk verminderde concentratie, beginnen der haemolyse; n.l.: buis III ($= (\frac{9}{10})^2 \times \frac{1}{2} I$) geen, buis IV 5 % haemolyse (No. IX 10 %). Vervolgens blijkt, dat voor alle gevallen de resistentie verhoogd is over de geheele curve, wat het duidelijkst is in No. XII en XIV, zeer zeker ook in No. IX en XI en vermoedelijk ook wel in XIII. De oudere

erythrocyten, onderste deel der curve, zijn minder afwijkend van de norm dan de jongere, de laatste (bovendeel der curve) zijn het meest verhoogd in weerstand.

Wat echter zeer duidelijk in dezezelfde 5 gevallen voor den dag treedt, is het abnormale verloop van de curve der gewassen roode bloedlichaampjes. In het algemeen zien wij, vooral duidelijk in No. XII en XIII, een geringen invloed van het wassen; het meest heeft het wassen geen of nagenoeg geen invloed op de erythrocyten met den minsten weerstand, dus de oudere (onderdeel der curve). De jongere (bovendeel der curve) ondervinden duidelijk meer invloed van het wassen (minst duidelijk uitkomend in No. IX). Bij sterker verdunning wijken de curven meer uiteen. No. X stemt, wat dit laatste betreft, overeen; overigens is verschillend, dat het beginpunt der haemolyse minder abnorm is dan in de andere gevallen; hier is ook de invloed van het wassen wel duidelijk.

B. *Bespreking der curven en vergelijking met de curven, opgegeven bij pernicieuse anaemie.*

Bij PAASSEN vinden we voor de pernicieuse anaemie opgegeven, dat de pathologisch sterke — embryonale — aanmaak in het beenmerg zich uiten zal in een verlating der totale haemolyse. Wij voegen hieraan toe: aangezien de jongere erythrocyten volgens BRINKMAN en volgens anderen het meest resistent zijn. De meeste onderzoekers berichten dan ook over een toename der „resistentie-breedte” (HAMBURGER) d.w.z. vervroeging of normaal zijn der beginhaemolyse, verlating der totale haemolyse. Dit nu werd door PAASSEN ook wel gevonden. Wij vinden door hem opgegeven: „Wij hebben echter geen constante afwijking kunnen vinden, bij sommigen bleef de curve zoowel in een tijdperk waarin de patient sterk anaemisch was, als in een intermissie bijna geheel normaal, met hoogstens wat vertraagde totale haemolyse. Bij de meesten was de resistentie van het meerendeel der erythrocyten iets verhoogd, terwijl de beginhaemolyse normaal was.”

Onze vondsten stemmen in zooverre hier niet mede overeen, dat wij wel bij 5 gevallen een duidelijke totale vertraagde haemolyse vonden, het duidelijkst in het bovendeele der curve (dus voor de jongere cellen). No. X alleen voor de jongere.

Hieruit zouden we dus tot een verhoogde functie van het beenmerg kunnen besluiten.

In het bovendeele van de curve der gewasschen cellen ziet BRINKMAN den graad van aanmaak. Waar bij ons de curve der gewasschen roode bloedlichaampjes het meest in het bovendeele naar rechts verloopt, zouden we dus tot een sterkeren aanmaak dan normaal bij de Indische spruw mogen besluiten.

In het onderdeel van de curve van de ongewasschene ziet BRINKMAN den graad der afbraak aangeduid. De afbraak zou dus minder dan normaal zijn. Geval X is echter op dit punt normaal.

De weinige invloed van het wasschen over de geheele curve zou een verminderde opname van de haemolytisch werkende stoffen, lecithine respectieve hoogere vetzuren, doen veronderstellen.

Meerdere aanmaak en mindere afbraak dus nu juist geen factoren, die een anaemie zullen bewerkstelligen. De curve is echter de resultante van verschillende factoren, die elkaar tegengesteld kunnen beïnvloeden. De uit te wasschen resistentie-verlagenden factor zal, indien verminderd of niet aanwezig, in de curve den graad der afbraak van de erythrocyten (onderste deel der curve) beletten te voorschijn te komen en de geheele curve der ongewasschen roode bloedlichaampjes naar rechts verschuiven.

Maar waarom ondervinden de oudere erythrocyten (onderste deel der curve) geen invloed van het wasschen?

Bij een kort verblijf in het bloed vinden we wel den invloed van den haemolytischen factor (de jongere cellen, bovendeele der curve). Bij een langer verblijf is deze haemolytische factor niet aan te toonen (de oudere, onderdeel der curve).

Bij het ouder worden der erythrocyten zou deze uit te wasschen substantie, haar samenstelling in het midden latende, afgegeven of verbruikt kunnen zijn.

Om veel conclusies te kunnen maken, lijken mij deze proeven

nog te weinig in aantal, bovendien behoeven de conclusies van BRINKMAN nog nadere bevestiging en verklaring. Wel meen ik, dat wij mogen besluiten, dat er bij het onderzoek volgens deze methode verschillen zullen blijken te bestaan tusschen de beide ziektebeelden: Indische spruw en pernicieuse anaemie.

HOOFDSTUK VI.

Conclusies.

De verandering in het bloed bij Indische spruw bestaat uit een min of meer sterke anaemie, waarbij de kleurindex in het algemeen weinig verhoogd is. Teekenen van regeneratie komen slechts in matigen graad voor.

Er komen enkele gevallen voor, waarbij de verandering in het bloed nagenoeg volkomen op de verandering in het bloed bij pernicieuse anaemie kan gelijken.

Het witte bloedbeeld vertoont geen duidelijke verschillen met dat van de pernicieuse anaemie.

De verandering in het beenmerg bij Indische spruw bestaat uit het optreden van min of meer aplastisch beenmerg tot gelatineus beenmerg toe.

Meerdere onderzoekingen omtrent den toestand van het beenmerg bij Indische spruw zullen uit te maken hebben in hoeverre dit een constant verschijnsel is.

In het wezen der spruw-anaemie ligt meer een remming van den bloedaanmaak dan een anaemie door haemolyse (die overigens zeker ook aanwezig is). De veranderingen in het bloed, zoowel als de vondsten post mortem, wijzen sterk in de eerste richting. In deze richting wijzen misschien ook de resultaten van de resistentiebepaling. Bij de haemolytische icterus, waar een versterkte haemolyse aangenomen wordt, vinden we geheel andere verhoudingen.

In het „Hoofdstuk II, C. *De steatorrhoe*”, hebben wij aangetoond dat een verband tusschen anaemie respectieve haemolyse en vetstofwisseling respectieve stoffen met de vet-

stofwisseling samenhangend, nog steeds wordt aangenomen.

Er wordt, hoewel geenszins bewezen, een resorptie van haemolytisch werkende stoffen uit den tractus intestinalis aangenomen. Deze stoffen worden verondersteld te bestaan uit vetzuren.

De Indische spruw leent zich ter bestudeering van deze mogelijkheden, door het aanwezig zijn van de symptomen der anaemie en steatorrhoe, beter dan de pernicieuse anaemie.

Men zou de anaemie bij Indische spruw kunnen veronderstellen te ontstaan door resorptie van haemolytisch werkende stoffen, v.n. vetzuren, van uit den tractus intestinalis.

Volgens de methode HAMBURGER-BRINKMAN ter bepaling der resistentie van de roode bloedlichaampjes, is getracht nader op dit mogelijk verband in te gaan.

De algemeen gevonden verhoogde resistentie over de geheele curve wordt ook gevonden bij pernicieuse anaemie. Waar bij de Indische spruw geen sterke regeneratie is, zouden we kunnen veronderstellen dat op dit punt een normale curve zou moeten gevonden worden. De curve is echter de resultante van verschillende factoren, waardoor de mogelijkheid bestaat dat tegengesteld beïnvloedende factoren elkaar beletten te voorschijn te komen. De afwezigheid van de uitwaschbare resistentie-verlagende substantie kan een schijnbare resistentieverhooging laten ontstaan.

Hierdoor is ook mogelijk dat een schijnbaar verminderde afbraak bestaat.

Het in mindere hoeveelheid aanwezig zijn der uit te waschen resistentie-verlagende substantie is geheel in strijd met de veronderstelling van het ontstaan der anaemie bij Indische spruw door resorptie van dergelijke stoffen.

Het is mogelijk dat de erythrocyten deze haemolytisch werkende stoffen niet resorbeeren omdat deze stoffen niet aanwezig zijn. Uit het te veel aan vetzuren en zeepen in den darminhoud is te veronderstellen dat deze haemolytisch werkende stoffen niet geresorbeerd kunnen worden.

Wel de jongere erythrocyten bevatten nog de uitwaschbare haemolytisch werkende substantie. Is het niet mogelijk dat deze stof sneller verbruikt of afgegeven wordt door de ery-

throcyten dan normaal, zoodat bij het ouder worden deze stof niet meer aantoonbaar is?

Ook volgens deze methode is het verband tusschen stoffen samenhangend met de vetstofwisseling en anaemie niet aan te toonen. Dat dit verband zou bestaan in een resorptie uit het darmkanaal van vetzuren, is voor de Indische spruw onwaarschijnlijk.

Het verband zal van anderen aard blijken te zijn als hier aangegeven is.

Wel blijven wij in het algemeen en bij de Indische spruw in het bijzonder, op het standpunt staan van een verband tusschen de vetstofwisselingsstoornis en de anaemie.

GERAADPLEEGDE LITERATUUR.

- O. NAEGELI, Blutkrankheiten und Blutdiagnostiek, 1923.
- JOSEPH ARNETH, Die qualitative Blutlehre.
- A. PAPPENHEIM-DR. H. HIRSCHFELD, Morphologische Hämatologie, 1919.
- AD. SCHMIDT und VON NOORDEN, Die Klinik der Darmkrankheiten, 1921.
- GILBERT et WEINBERG, Traité du Sang.
- Sir LEONARD ROGERS, Bowel diseases in the tropics, 1921.
- P. H. BAHR, A Report on researches on sprue in Ceylon, 1912—'14.
- P. H. MANSON-BAHR, Tropical Diseases.
- BYAM and ARCHIBALD, The practice of medicine in the tropics, 1923.
- ALDO CASTELLANI-ALBERT CHALMERS, Manual of tropical medicine, 1919.
- CARNEGIE BROWN, Sprue and its treatment, 1908.
- KOP, De normale verhoudingen der bloedcellen in de tropen, Leiden 1920.
- GRALL et A. CLARAC, Traité Pratique de Pathologie Exotique, 1920.
- A. DE LANGEN en A. LICHTENSTEIN, Leerboek der Tropische Geneeskunde, 1923.
- A. DE LANGEN en A. LICHTENSTEIN, Het leucocytenbloed in de tropen. Med. v. d. Burg. Geneesk. Dienst in Ned. Indië. Deel III, 1923.
- V. D. SCHEER, MENSE, Handbuch der Tropenkrankheiten, 1914.
- E. R. STITT, The diagnostics and treatment of tropical diseases, 1917.
- DAVID BOVAIRD, Tropical Sprue. Journ. Amer. Med. Assoc. 3 IX 1921.
- BARACH and MURRAY, Tetany in a case of sprue. Journ. Amer. Med. Assoc. 20 III 1920.
- BASTEDO and FAMULENER, Tropical Sprue. Journ. Amer. Med. Assoc. 22 XII, 1923.
- BASSET SMITH, A Case of Sprue associated with tetany. Lancet 1. II '19.
- COATES-TIDY, Blood Picture in Sprue. Brit. Med. Journ. Nos. 27 en 28 1923.
- FALCONER and ROWE, A Case of sprue with Necropy. Am. Journ. of Trop. Dis. and Prev. Med. Vol. III, I 1916.
- FISCHER und v. HECKER, Beitrag zur Kenntniss der Sprue. Virchow's Archiv 237 1922.
- OLLP, Ueber Sprue. Münch. Med. Wochensch. 1918 bl. 1417.

- SCHAEFFER, Ein Fall von nicht tropischer Sprue. Klinische Wochenschrift 2. 24 1923.
- RADEMAKER, Onderzoekingen naar aanleiding van een geval van Ind. Spruw, Leiden 1906.
- ELDERS, Over de behandeling en de oorzaken van Ind. Spruw en daarmee waarschijnlijk aethiologisch verwante symptomencomplexen, Indische Spruw, Pellagra en Pern. Anaemie, 1918.
- ELDERS, Over den vorm, het beloop en de prognose van de anaemie bij Indische Spruw en over de aethiologie van pernicieuse anaemie. Ned. Tijdsch. v. Gen. 21 II 1922.
- ELDERS, Berust Indische Spruw op infectie, avitaminose of deficiëntie in ruimeren zin?
- NOLEN, Indische Spruw-Pernicieuse anaemie. Ned. Tijdsch. v. Gen. 18 II 1918.
- KOOLEMANS-BEYENEN, Chronische diarrhoe bij uit Indië gerepatrieerden. Tijdschr. v. Verg. Geneesk. VIII afl. 2 en 3.
- VICTOR SCHILLING, Ueber Vorkommen und Bedeutung aplastischer oder aregenerativer Anämien bei den Tropenkrankheiten. Arch f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. Band XVI 1912.
- VICTOR SCHILLING, Das Blutbild und seine klinische Verwertung.
 — — Diskussion der Hämatol. Gesellsch. Oct. 1911 Fol. Haem. XII 3.
 — — Mense's Handbuch der Tropenkrankheiten 1914 en 1924.
- S. ARRHENIUS-T. MADSEN, Anwendung der physikalischen Chemie auf das Studium der Toxine und Anti-toxine. Zeitsch. f. phys. Chem. 1903 44.
- JOLLY, Traité technique d'Hamatologie 1923.
- KIEWIT DE JONGE, Tropische Ziekten van den O. I. Archipel.
- TREVOR HEATON, The etiology of sprue. Ind. Journal of Med. Research 1919-20, blz. 810.
- PRATT and SPOONER, Sprue. Journ. Am. Med. Assoc. 20 VII 1912.
- WOOD, Journ. of Trop. Med. a. Hyg. 16. VIII 1920.
- RICHARTZ, Ueber Aphtae tropicae oder Indische Spruw. Munch. Med. Woch. No. 14 1905.
- HÖSSLIN und KASHIWADO, Untersuchungen über Fettstühle. Deutsch Arch. f. klin. Med. 1912. 105.
- HALBERKAHN, Harn- und Kotuntersuchungen bei Sprue. Archiv f. Schiffs- u. Tropen-Hyg. 1916 Bd. 20 No. 10.
- BIRT, Beitrag zur Klinik der Sprue. Deutsch. Arch f. klin. Med. 1916 Bd. 120.
 — Amöben und Sprue. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hygiene 1921. 25. No. 5.
- DOLD, Ueber die Aetologie der Sprue Arch f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1917 Bd. 21.
 — Weitere Studien über die Aetologie der Sprue. Arch. f. Schiffs- u. Trop.-Hyg. 1919 Bd. 23.

- TALLQVIST, Deutsch Med. Wochenschrift, 1898 No. 20.
- FAUST und TALLQVIST, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57.
- FAUST und SCHMINCKE, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908.
- SEYDERHELM, Die Pathogenese der Perniziösen Anämie, 1922.
- MEYERSTEIN, Ueber Seifenhaemolyse innerhalb der Blutbahn und ihre Verhütung im Organismus. Deutsch Arch. f. klin. Med. 105. 1912.
- SCHWINCKE-FLURY Arch. f. exp. Path. u. Pharmac. 1911 Bd. 64.
- BERGER und TSUCHIGA, Beiträge zur Pathogenese der Pern. Anäm. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 96. 1909.
- F. CHOUSTEK, Pancreatitis und Anämie. Wiener Klin. Woch. XXXI 1918 no. 5.
- GOUDSMIT, Over het verband tusschen lipidstofw. en haem. anaemie. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. II 13 '22.
- BROUWER, Geitenmelk-anaemie en geitenmelkvoeding, Groningen 1922.
- GLANSMANN, Zur Pathogenese der alimentären Anämie. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1916 Bd. 34.
- BLÜHDORN, Ueber alimentäre Anämie im Säuglings- und frühen Kindesalter. Berl. Klin. Wochenschr. 1919 No. 8.
- STOELZER, Ziegenmilch-anämie Münch. Med. Woch. No. 1. 1922.
- GORTER, Kindergeneeskunde 1918.
- CANTLIE, Some recent observations on sprue. Brit. Med. Journ. 1913 bl. 1296.
- SCOTT, The treatment of sprue based on a new theory of causation. Lancet 20 X 1923.
- SCOTT, Trans. of the Royal Soc. of Trop. Med. and Hygiene 15. II 1923.
- L. SCHAAP, Intestinaal infantilisme (coeliac disease) Utrecht 1923.
- CHEADLE, On Acholia. Lancet 81, Vol. I 1903.
- STILL, Lumleian Lectures on Coeliac Disease. Lancet 10. VIII 1918.
- R. MILLER and H. PERKINS, The non diarrhoeic type of coeliac disease. Lancet 13 I 1923.
- OLOF HAMMARSTEN, Lehrbuch der physiologischen Chemie, Upsala 1922.
- W. HUECK und L. WACKER, Ueber die Beziehungen des Cholesterins zum intermediären Fettstoffwechsel. Bioch. Zeitsch. C 1919.
- W. R. BLOOR, Fat-absorption and the blood-lipids. Journ. of biological Chemistry 23. 1915.
- — Fat-assimilation. Journ. of biological Chemistry 24. 1916.
- — The distribution of the lipids (Fat) in human blood. Journ. of biological Chemistry 25. 1916.
- — The blood-lipids in anemia. Journ. of biological Chemistry 29. 1917.
- A. VERHOEF, Onderzoekingen naar aanleiding van het cholesterine gehalte van het bloed bij verschillende rassen, Amsterdam 1920.
- R. BRINKMAN, Résistance osmotique et phosphatides du sang. Nouvelles méthodes quantitatives. Arch. Néerlandaises de Phys. de l'homme et des animaux I VI 4e livr. 1922.

- R. BRINKMAN und v. DAM. Studien zur Biochemie der Phosphatide und Sterine. Bioch. Zeitschr. CVIII 1920.
- R. BRINKMAN en A. v. SZENT GYÖRGY. Onderzoekingen over de chemische oorzaken der normale en pathologische haemolyse. Kon. Acad. v. Wetenschappen. Deel XXXII 1 en 2.
- BOLT en HEERES. Over den invloed der milt op de roode bloedlichaampjes. Ned. Tijdsch. v. Geneesk. II 21 1922.
- P. VAN PAASSEN. De bepaling der osm. resistentie van de roode bloedlichaampjes volgens HAMBURGER en BRINKMAN en de chemische oorzaken der haemolyse in de kliniek. Ned. Maandsch. voor Geneesk. 1923 XII 3.
- W. BOEKELMAN. Prog. Pern. Anaemie. Geneesk. Bladen 13e reeks 1907.
- P. SOMMER. Over de beteekenis van de bepaling van den weerstand der roode bloedlichaampjes voor de kliniek, Groningen 1917.
-

STELLINGEN

STELLINGEN.

I.

De bestudeering van de stofwisseling bij Indische spruw zal een nader inzicht geven in de factoren, waaronder pernicieuse anaemie ontstaat.

II.

Niet-tropische spruw en morbus coeliacus op ouderen leeftijd zijn identiek.

III.

De formule van het normale witte bloedbeeld is nog niet vastgesteld.

IV.

De juiste vorm van de luchttrillingen, ontstaan bij het spreken, is nog niet bekend.

V.

Voor het inwendig gebruik van urotropine bij oogontstekingen bestaan geen voldoende redenen.

VI.

Radicaal operatie van het Antrum Highmori verrichte men niet langs endonasalen weg.

VII.

De indicaties, die VAN DE VELDE gegeven heeft voor de hebstootomie, dienen te vervallen.

VIII.

De eenige rationeele bestrijding van pest is het rattenvrij maken der woningen.

IX.

Zeer waarschijnlijk behooren het *Balantidium* van den mensch en dat van het varken tot twee verschillende soorten.

X.

De gunstige werking van het neo-emitinol in de behandeling van psoriasis pleit voor den parasitaircn oorsprong dezer ziekte.

XI.

Een deskundig medisch onderzoek, ter vaststelling van het vaderschap, als bedoeld in vonnis arrondissement rechtbank 's Gravenhage, 8 April 1924 (Weekbl. van het Recht No. 11186, 21 Mei 1924), is onvolledig, indien niet tevens de bloedverwanten van den gedaagde op dezelfde verschijnselen onderzocht zijn.

XII.

Het gezag van den medicus-practicus wordt door de vele populaire medische artikelen in de dagbladen ondermijnd.

**GAYLAMOUNT
PAMPHLET BINDER**



Manufactured by
GAYLORD BROS. Inc.
Syracuse, N. Y.
Stockton, Calif.

